

Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia  
Departamento de Sócio Farmácia



# **Perfil de Utilização de Antiosteoporóticos em Doentes das Farmácias da rede ALPaFaC**

**Sara Batista Ramos**

**Mestrado em Cuidados Farmacêuticos**

**2012**

Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia  
Departamento de Sócio Farmácia



# **Perfil de Utilização de Antiosteoporóticos em Doentes das Farmácias da rede AIPaFaC**

**Sara Batista Ramos**

**Mestrado em Cuidados Farmacêuticos**

Tese orientada por Professor Doutor Fernando Fernández-Llimós

Contactos da autora:

[sarabatistaramos@gmail.com](mailto:sarabatistaramos@gmail.com)

Telefone: 915308098

2012

## **Nota prévia**

A presente dissertação foi escrita segundo o Novo Acordo Ortográfico.

## Agradecimentos

- Ao Professor Doutor Fernando Fernández-Llimós, orientador da presente dissertação, pelo apoio, dedicação, incentivo e sabedoria demonstrada.
- Aos farmacêuticos integrantes do grupo AIPaFaC, por todo o esforço e empenho na recolha de informação e pela cedência dos dados.
- Ao corpo de docentes do Mestrado de Cuidados Farmacêuticos pelos conhecimentos transmitidos.

## Resumo

**INTRODUÇÃO:** A osteoporose é uma doença de origem multifatorial cuja terapêutica engloba a utilização de cálcio/vitamina D e de fármacos antiosteoporóticos. O objetivo deste estudo era caracterizar o padrão de utilização dos fármacos antiosteoporóticos nos utentes habituais das farmácias da rede de investigação baseada na prática AIPaFaC e avaliar a associação entre esse padrão e fatores relativos a comorbilidades e medicação concomitante.

**MÉTODOS:** Desenhou-se um estudo transversal. A população alvo do estudo foram os utentes habituais de 20 farmácias da rede AIPaFaC (N=31129). A recolha da informação foi feita a partir de uma base de dados de investigação. Estudou-se o padrão de utilização dos fármacos antiosteoporóticos. Identificou-se alguns fatores, relativos a comorbilidades e medicação concomitante, possivelmente associados à osteoporose ou a utilização de fármacos antiosteoporóticos. Em algumas vilas, calculou-se a prevalência de osteoporose e do seu tratamento.

**RESULTADOS:** O alendronato foi o fármaco antiosteoporótico mais utilizado (32%), seguido pelo ibandronato (28%), risedronato (12%), ranelato de estrôncio (8%), raloxifeno (7%), calcitonina (5%), bazedoxifeno (4%), teriparatida (2%), denosumab (1%) e PTH (1%). Apenas 36% e 52% dos utentes com tratamento antiosteoporótico utilizavam suplementos de cálcio ou vitamina D, respetivamente. Os utilizadores de glucocorticoides, anticonvulsivantes, inibidores da calcineurina, metotrexato, anticoagulantes orais, antiácidos contendo alumínio, ISRS, IBP ou inibidores da aromatase apresentavam uma maior prevalência de osteoporose ( $p<0,001$ ). Foi encontrada associação estatística entre a osteoporose e o consumo de benzodiazepinas e antiarrítmicos ( $p<0,001$ ). Os utentes a tomar bifosfonatos apresentavam um maior consumo de protetores gástricos. Nas vilas analisadas, a prevalência de osteoporose foi em média 6,2% e a prevalência do seu tratamento cerca de 2,9%.

**CONCLUSÃO:** Concluiu-se que a classe de antiosteoporóticos mais utilizada era os bifosfonatos e que a suplementação com cálcio e vitamina D se encontrava longe do ideal. Ficou demonstrada a associação estatística entre a osteoporose e vários fatores relativos a medicação concomitante e comorbilidades.

**Palavras-chave:** osteoporose, terapêutica, perfil de utilização, fatores de risco, prevalência

## Abstract

**INTRODUCTION:** Osteoporosis is a multifactorial disease which therapy includes the use of calcium and vitamin D, antiresorptive and anabolic agents. The aim of this study was to characterize the pattern of use of anti-osteoporosis drugs among patients of practice based research network (PBRN) AIPaFaC, and evaluate the association between this pattern and factors related to comorbidities and concomitant medication.

**METHODS:** A cross-sectional study was designed. The population of the study included the habitual users of 20 AIPaFaC PBRN pharmacies (N=31129). Data collection was performed from a research database. The pattern of utilization of anti-osteoporosis drugs was studied, as well as some factors relating to comorbidities and concomitant medication, possibly associated with osteoporosis or the use of anti-osteoporosis drugs. In some municipalities, the prevalence of osteoporosis and of its treatment were calculated.

**RESULTS:** Alendronate was the most used anti-osteoporosis drug (32%), followed by ibandronate (28%), risedronate (12%), strontium ranelate (8%), raloxifene (7%), calcitonin (5%), bazedoxifene (4 %), teriparatide (2%), denosumab (1%) and PTH (1%). Only 36% and 52% of users with osteoporosis treatment used calcium or vitamin D supplements, respectively. Patients who used glucocorticoids, anticonvulsants, calcineurin inhibitors, methotrexate, oral anticoagulants, antacids containing aluminum, SSRIs, PPIs or aromatase inhibitors had a higher prevalence of osteoporosis ( $p<0,001$ ). Statistical association was found between osteoporosis and consumption of benzodiazepines and antiarrhythmic drugs ( $p<0,001$ ). Users taking bisphosphonates had a higher intake of gastric protectors. In the municipalities studied, the prevalence of osteoporosis had a mean value of 6,2% and the prevalence of their treatment was nearly 2,9%.

**CONCLUSIONS:** It was concluded that the most widely used class of anti-osteoporosis drugs was bisphosphonates and that supplementation with calcium and vitamin D was far from ideal. This study demonstrated the association between osteoporosis and various factors related to concomitant medications and comorbidities.

**Keywords:** osteoporosis, drug therapy, drug utilization, risk factors, prevalence

## Lista de Siglas, Abreviaturas e Convenções

ADN - Ácido desoxirribonucleico  
AEMPS - *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*  
AFOE - *Acta de Fratura Osteoporótica en España*  
AHRQ - Agência para a Investigação e Qualidade em Saúde  
AINE - Anti-inflamatório não esteroide  
AIPaFaC - *Atención Integral a Pacientes de Farmacias Comunitarias*  
ANOVA – Análise de variância  
ATC - Classificação Anatômica, Terapêutica e Química  
CHMP - Comité de Medicamentos de Uso Humano  
DDD - Dose Diária Definida  
DEXA - Absorciometria Radiológica de Dupla Energia  
DGS - Direção Geral da Saúde  
DMO – Densidade mineral óssea  
DP - Desvio-padrão  
DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica  
EMA - Agência Europeia do Medicamento  
EUA – Estados Unidos da América  
FIT - *Fracture Intervention Trial*  
FRAX - *Fracture Risk Assessment Tool*  
g - Grama  
GC - Glucocorticoides  
GEIO - *Grupo de Estudio e Investigacion de la Osteoporosis*  
HDL - Lipoproteínas de alta densidade  
IBP - Inibidor da bomba de prótons  
IC – Intervalo de confiança  
IMC – Índice de massa corporal  
ISRS - Inibidor seletivo de recaptção da serotonina  
LDL – Lipoproteínas de baixa densidade  
MAOMC - Medicamentos que atuam no osso e no metabolismo do cálcio  
mg – Miligramas  
min - Minuto  
mL – Mililitro  
nº - número  
NOF - *National Osteoporosis Foundation*  
OMS - Organização Mundial de Saúde  
OPG - Osteoprotegerina  
PBRN - *Practice Base Research Network*  
PIB – Produto interno bruto  
PTH – Hormona Paratiroideia

PPI - *Proton-pump inhibitors*

RANK - Recetor ativador do fator nuclear kappa-B

RANKL – Ligando do Recetor ativador do fator nuclear kappa-B

RR – Risco relativo

SECOT - *Sociedad Espanola de Cirugia Ortopedica y Traumatologia*

SEIOMM - *Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral*

SERM - Moduladores seletivos do recetor do estrogénio

SPDOM - Sociedade Portuguesa de Doenças Ósseas Metabólicas

SPR - Sociedade Portuguesa de Reumatologia

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*

SSRI - *Selective serotonin reuptake inhibitor*

TEV - Tromboembolismo venoso

UI – Unidades Internacionais

vs - *versus*



## Índice de Tabelas

- Tabela 1 - Orientações da Organização Mundial de Saúde para o diagnóstico da osteoporose em função da densidade mineral óssea para mulheres pós-menopáusicas caucasianas
- Tabela 2 - Fatores de Risco para a osteoporose e fraturas osteoporóticas
- Tabela 3 - Fatores de risco para quedas
- Tabela 4 - Prevenção da osteoporose - Intervenção não farmacológica
- Tabela 5 - Doses diárias recomendadas de cálcio e vitamina D
- Tabela 6- Eficácia antifratura dos fármacos disponíveis para o tratamento da osteoporose
- Tabela 7 - Caracterização das farmácias
- Tabela 8 - Caracterização do nº de habitantes das vilas onde existe apenas uma farmácia
- Tabela 9 - Caracterização das variáveis presentes na base de dados
- Tabela 10 -Operacionalização de variáveis
- Tabela 11 - Caracterização dos problemas de saúde mais prevalentes
- Tabela 12 - Classificação ATC e DDD dos fármacos antiosteoporóticos
- Tabela 13 - Classificação ATC dos fármacos que constituem fatores de risco para a osteoporose
- Tabela 14 - Fatores relativos a comorbilidades e medicação concomitante, possivelmente associados à utilização de alguns fármacos antiosteoporóticos.
- Tabela 15 - Distribuição do nº total de utentes registados pelas farmácias (N=52034)
- Tabela 16 - Distribuição do nº total de utentes por sexo e por número da farmácia (N=48752)
- Tabela 17 -Distribuição do nº total de utentes por sexo e por farmácia única na vila (N=48752)
- Tabela 18 – Distribuição dos utentes habituais por farmácia (N=31129)
- Tabela 19 - Distribuição dos utentes habituais por sexo e por farmácia (N=29366)
- Tabela 20 - Distribuição dos utentes habituais por sexo e por farmácia única na vila (N=29366)
- Tabela 21- Média, Desvio Padrão e Mediana do nº de problemas de saúde por farmácia (N=31129)
- Tabela 22 – Média, Desvio Padrão e Mediana do nº de medicamentos atuais por farmácia (N=31129)
- Tabela 23 - Média, Desvio Padrão e Mediana do nº de visitas nos últimos 60 dias por farmácia (N=31129)
- Tabela 24 - Prevalência dos 10 problemas de saúde mais frequentes entre os utentes habituais das farmácias da rede AIPaFaC (N=31129)
- Tabela 25 - Osteoporose como problema de saúde vs Tratamento com antiosteoporótico
- Tabela 26 – Prevalência de consumo de antiosteoporóticos entre os utentes habituais das farmácias da rede AIPaFaC (N=31129) e entre os utentes habituais que têm osteoporose como problema de saúde (N=2486).
- Tabela 27 - Distribuição do nº de utentes que tomam antiosteoporóticos por sexo (N=29366)
- Tabela 28 - Consumo de cálcio por fármaco antiosteoporótico, entre os doentes com tratamento para a osteoporose
- Tabela 29 - Consumo de vitamina D por fármaco antiosteoporótico, entre os doentes com tratamento para a osteoporose

Tabela 30 - Consumo de cálcio e vitamina D por fármaco antiosteoporótico, entre os doentes com tratamento para a osteoporose

Tabela 31 - Tratamento com glucocorticoides vs osteoporose como problema de saúde

Tabela 32 - Tratamento com anticonvulsivantes VS osteoporose como problema de saúde

Tabela 33 - Tratamento com inibidores da calcineurina vs osteoporose como problema de saúde

Tabela 34 - Tratamento com metotrexato vs osteoporose como problema de saúde

Tabela 35 - Tratamento com antagonistas da vitamina K vs osteoporose como problema de saúde

Tabela 36 - Tratamento com lítio vs osteoporose como problema de saúde

Tabela 37 - Tratamento com antiácidos com alumínio vs osteoporose como problema de saúde

Tabela 38 - Tratamento com inibidores da aromatase vs osteoporose como problema de saúde

Tabela 39 - Tratamento com ISRS's vs osteoporose como problema de saúde

Tabela 40 - Tratamento com inibidores da bomba de prótons vs osteoporose como problema de saúde

Tabela 41 - Utilização de benzodiazepinas vs osteoporose como problema de saúde

Tabela 42 - Utiliza fármacos antiarrítmicos vs osteoporose como problema de saúde

Tabela 43 - Utiliza protetores gástricos vs tratamento com bifosfonatos

Tabela 44 - Utiliza antibióticos e/ou anti-inflamatórios oculares vs tratamento com bifosfonatos

Tabela 45 - Utiliza fármacos antidiabéticos vs tratamento com SERM's

Tabela 46 - Utiliza fármacos antitrombóticos vs tratamento com SERM's

Tabela 47 - Utiliza analgésicos/anti-inflamatórios vs tratamento com calcitonina

Tabela 48 - Utiliza fármacos antitrombóticos vs tratamento com ranelato de estrôncio

Tabela 49 - Prevalência da osteoporose e do seu tratamento nas vilas onde existe uma única farmácia

Tabela 50 - Prevalência de osteoporose por sexo e prevalência de tratamento da osteoporose por sexo, nas vilas onde existe uma única farmácia

## Índice de Figuras

- Figura 1 - Micrografias do osso normal e osso osteoporótico
- Figura 2 - Proporção (%) da população residente em Portugal Continental que referiu ter ou já ter tido osteoporose por grupo etário e por sexo, 2005/2006.
- Figura 3 - Evolução da Utilização Trimestral dos MAOMC (DDD)
- Figura 4 - Evolução da utilização (DDD) de Bifosfonatos
- Figura 5 - Tratamento farmacológico da osteoporose pós-menopausa
- Figura 6 - Algoritmo de decisão clínica para osteoporose pós-menopausa
- Figura 7 - Algoritmo de tratamento segundo os valores analíticos
- Figura 8 - Província de Badajoz
- Figura 9 - Distribuição do nº de problemas de saúde (N=31129)
- Figura 10 - Distribuição do nº de problemas de saúde por farmácia (N=31129)
- Figura 11 - Distribuição do nº de problemas de saúde em função da variável farmácia única na vila (N=31129)
- Figura 12 - Distribuição do nº de medicamentos atuais (N=31129)
- Figura 13 - Distribuição do nº de medicamentos atuais por farmácia (N=31129)
- Figura 14 - Distribuição do nº de medicamentos atuais em função da variável farmácia única na vila (N=31129)
- Figura 15 - Distribuição do nº de visitas nos últimos 60 dias (N=31129)
- Figura 16 - Distribuição do nº de visitas nos últimos 60 dias por farmácia (N=31129)
- Figura 17 - Distribuição do nº de visitas nos últimos 60 dias em função da variável farmácia única na vila (N=31129)
- Figura 18 - Distribuição do nº de problemas de saúde em função do sexo (N=29366)
- Figura 19 - Distribuição do nº de medicamentos atuais em função do sexo (N=29366)
- Figura 20 - Distribuição do nº de visitas nos últimos 60 dias em função do sexo (N=29366)
- Figura 21 - Distribuição do nº de visitas à farmácia nos últimos 60 dias nos utentes com e sem osteoporose (N=31129)
- Figura 22 - Distribuição do nº de problemas de saúde nos utentes com e sem osteoporose (N=31129)
- Figura 23 - Distribuição do nº de medicamentos atuais nos utentes com e sem osteoporose (N=31129)
- Figura 24 - Distribuição do nº de visitas à farmácia nos últimos 60 dias nos utentes que sofrem de osteoporose com e sem tratamento antiosteoporótico (N=2486)
- Figura 25 - Distribuição do nº de problemas de saúde nos utentes que sofrem de osteoporose com e sem tratamento antiosteoporótico (N=2486)
- Figura 26 - Distribuição do nº de medicamentos atuais nos utentes que sofrem de osteoporose com e sem tratamento antiosteoporótico (N=2486)
- Figura 27 - Perfil de utilização de antiosteoporóticos (N=992)

## Índice

Introdução.....	3
Fisiopatologia da Osteoporose.....	3
Definição .....	4
Diagnóstico.....	5
Prevalência .....	8
Fatores de Risco .....	10
Complicações e Consequências .....	14
Prevenção e Terapêutica.....	14
Cálcio e Vitamina D .....	16
Bifosfonatos .....	18
Moduladores seletivos do recetor do estrogénio (SERM's).....	25
Calcitonina.....	27
Ranelato de Estrôncio .....	28
Hormona Paratiroideia e Teriparatida .....	30
Denosumab .....	32
Estudos Comparativos.....	33
Farmacoepidemiologia.....	35
Orientações para o Tratamento da Osteoporose .....	36
Nível Mundial .....	37
Portugal .....	38
Espanha .....	39
Rede de Investigação Baseada na Prática (Practice Base Research Network - PBRN).....	42
Rede de investigação baseada na prática AIPaFaC .....	43
Objetivos .....	45
Métodos .....	46
Desenho do Estudo .....	46
População.....	46
Recolha e Tratamento da Informação .....	47
Análise de Dados .....	57
Questões Éticas .....	58
Resultados.....	59

---

Caracterização do nº total de utentes registados.....	59
Caracterização dos utentes com registo de visita nos últimos 60 dias.....	62
Caracterização dos utentes com osteoporose.....	76
Caracterização dos utentes com osteoporose que fazem tratamento antiosteoporótico.....	80
Análise qualitativa do tratamento antiosteoporótico .....	83
Identificação de fatores, relativos a comorbilidades e medicação concomitante, possivelmente associados à osteoporose .....	88
Identificação de fatores, relativos a comorbilidades e medicação concomitante, possivelmente associados à utilização de fármacos antiosteoporóticos .....	94
Prevalência da osteoporose e do seu tratamento .....	97
Discussão .....	98
Conclusão .....	112
Bibliografia .....	114

## Introdução

### Fisiopatologia da Osteoporose

O osso constitui um dos principais tecidos esqueléticos do organismo e desempenha importantes funções. O osso forma o endosqueleto forte e rígido que serve de suporte do corpo e que permite a locomoção. Para além disso desempenha uma função protetora de certos órgãos vitais e uma função produtora de células sanguíneas, que ocorre a nível da medula óssea. Atua igualmente como reservatório de cálcio, fosfato inorgânico e outros elementos minerais, sendo importante na homeostasia do cálcio.<sup>(1, 2)</sup>

O osso é composto por células e por uma matriz extracelular chamada osteoide, predominantemente constituída por colagénio. Esta matriz é mineralizada pela deposição de hidroxiapatite de cálcio, o que confere ao osso rigidez e força consideráveis. As células que constituem o osso são os osteoblastos, osteoclastos e osteócitos. Os osteoblastos são responsáveis pela síntese do osteoide e regulam a sua mineralização. Depois de desempenhada a sua função a maioria dos osteoblastos desaparecem por um processo de apoptose ou morte celular programada. Contudo parte deles ficam rodeados e aprisionados pela matriz que sintetizaram, ficando inativos e convertendo-se assim em osteócitos. Os osteócitos desempenham uma função importante na manutenção da qualidade e nutrição do osso. Os osteoclastos são células fagocitárias responsáveis pela reabsorção do osso sendo importantes, juntamente com os osteoblastos, na rotatividade e na remodelação constante do tecido ósseo.<sup>(2)</sup> Este processo contínuo de remodelação envolve reabsorção óssea por parte dos osteoclastos e formação de novo osso pelos osteoblastos. A atividade dos osteoclastos e osteoblastos normalmente é equilibrada e regulada por fatores fisiológicos e hormonais. Este processo de remodelação depende, em parte, do *stress* que a gravidade e a tensão muscular provocam nos ossos, que estimula a atividade dos osteoblastos. Também muitas hormonas, assim como diferentes fatores de crescimento produzidos localmente no osso, desempenham uma função importante na regulação deste processo.<sup>(1)</sup>

A osteoporose caracteriza-se por um desequilíbrio entre a atividade dos osteoclastos e osteoblastos e por uma taxa de reabsorção óssea superior à taxa de formação do osso, o que resulta numa perda de massa óssea e fragilidade da mesma.<sup>(3)</sup>

O sistema constituído pelo recetor ativador do fator nuclear kappa-B (RANK), RANK ligando (RANKL) e osteoprotegerina (OPG) parece desempenhar um papel fundamental na fisiopatologia da osteoporose. O RANKL é uma proteína transmembranar produzida pelos

osteoblastos que, ao ligar-se ao recetor RANK existente nos precursores dos osteoclastos, transmite um sinal que induz a sua diferenciação em osteoclastos, potenciando assim a reabsorção óssea. A OPG é um recetor solúvel, secretado pelas células pré-osteoblásticas, que ao ligar-se ao RANKL, impede a ligação deste ao RANK, inibindo por isso a osteoclastogénese.<sup>(4)</sup>

Apesar de parecer que a reabsorção óssea tem um maior impacto na perda óssea e no risco de fratura, a deficiente formação óssea em resposta ao aumento da taxa de reabsorção é um componente importante na patogénese da osteoporose. Com o aumento da idade a formação óssea diminui mais que a reabsorção, presumivelmente devido a diferenciação preferencial das células da medula óssea em adipócitos em vez de osteoblastos.<sup>(5)</sup>

## Definição

A osteoporose é uma doença esquelética caracterizada por alterações da densidade e da qualidade do tecido ósseo, que fragilizam o osso e favorecem a ocorrência de fraturas (Figura 1).<sup>(6)</sup> Esta definição realça a noção que a densidade mineral óssea é um componente importante do risco de fratura, mas que outras alterações que ocorrem a nível do osso e outros fatores externos, como as quedas, são também importantes.<sup>(7)</sup>

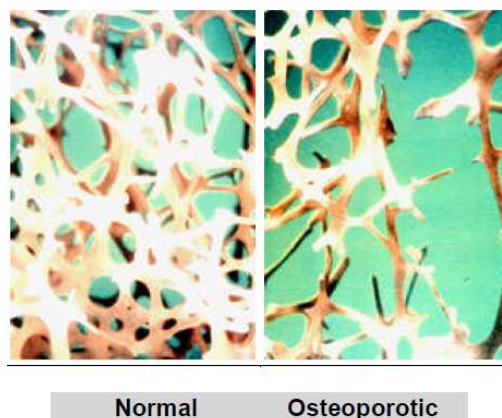


Figura 1 - Micrografias do osso normal e osso osteoporótico

(Fonte: Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis – NOF)

A força do osso reflete a integração de duas características principais: a densidade óssea e a qualidade óssea. A densidade óssea de um indivíduo num determinado momento é o resultado do pico de massa óssea adquirido na juventude e da quantidade de osso perdida. A densidade mineral óssea (DMO) é avaliada através de métodos não invasivos e expressa-se em gramas de tecido mineralizado por área ou volume. A qualidade óssea refere-se à arquitetura, renovação, acumulação de danos (Ex: microfraturas) e mineralização do osso. A sua avaliação é muito mais difícil e normalmente não é feita na prática clínica pois envolve métodos

invasivos, nomeadamente, a execução de uma biopsia ao osso. Assim, a DMO é frequentemente utilizada como uma medida de aproximação da força do osso.<sup>(3, 6, 8)</sup>

A osteoporose pode ser primária ou secundária a uma causa identificável. A osteoporose primária acontece quando a remodelação óssea ocorre a uma taxa normal, contudo a reconstrução do osso é insuficiente para compensar a massa óssea perdida.<sup>(9)</sup> A osteoporose mais prevalente, especialmente na população idosa, é a primária que inclui a osteoporose pós-menopausa (tipo I) e a osteoporose associada à idade (tipo II). A osteoporose pós-menopausa resulta de uma deficiência em estrogénio, que origina uma estimulação severa de citocinas e consequentemente uma absorção óssea excessiva.<sup>(3)</sup> A perda óssea e as fraturas na osteoporose pós-menopausa envolvem primeiramente o osso trabecular das vértebras e do rádio distal.<sup>(10)</sup> A osteoporose tipo II resulta essencialmente da deficiência em minerais e vitaminas (vitamina D), e de problemas de absorção que conduzem a uma perda óssea aumentada. A deficiência em Vitamina D origina uma hipocalcemia, que por sua vez gera um mecanismo compensatório, o aumento da libertação da hormona paratiroideia, que leva a reabsorção óssea. Este tipo de osteoporose afeta essencialmente indivíduos com mais de 70 anos. A perda óssea envolve tanto o osso trabecular como o osso cortical dos grandes ossos, causando fraturas no colo do fémur, no úmero proximal e tíbia, e na anca.<sup>(3, 10)</sup> A osteoporose secundária ocorre quando a remodelação óssea é acelerada e normalmente é resultado da utilização de terapêutica farmacológica (Ex. glucocorticoides), ou da presença de certas condições médicas (Ex. artrite reumatoide, hiperparatiroidismo primário, hipogonadismo).<sup>(3, 9)</sup>

## Diagnóstico

A osteoporose é considerada uma “doença silenciosa” e muitas vezes o seu diagnóstico só é feito aquando da ocorrência de uma fratura de fragilidade.<sup>(11)</sup> Consequentemente, o objetivo da terapêutica é normalmente a prevenção de fraturas posteriores. Uma avaliação precoce do risco de osteoporose é portanto importante para prevenir que a primeira fratura ocorra.<sup>(12)</sup>

A medida mais utilizada para o diagnóstico da osteoporose e para estimar o risco de fratura baseia-se na avaliação da DMO, que é essencialmente determinada pelo conteúdo mineral do osso.<sup>(6)</sup> O termo densitometria óssea engloba todos os exames não invasivos que medem a DMO em diferentes regiões do esqueleto. Existem diferentes técnicas disponíveis para avaliar a DMO, contudo as mais utilizadas baseiam-se na absorciometria por raios X ao osso, particularmente, absorciometria radiológica de dupla energia (DEXA). Outras técnicas



incluem a medição quantitativa por ultrassons e a tomografia computadorizada quantitativa, contudo normalmente não são utilizados como meios de diagnóstico, principalmente por razões de ordem técnica, por pior reprodutibilidade e menor experiência clínica.<sup>(13, 14)</sup>

A absorciometria radiológica de dupla energia é de longe a técnica mais utilizada para medir a DMO e estimar o risco de fratura. É muito versátil já que pode ser utilizada para avaliar o conteúdo mineral ósseo de todo o esqueleto, assim como de locais específicos, incluindo aqueles mais suscetíveis a fratura. O termo conteúdo mineral ósseo descreve a quantidade de mineral presente no local específico do osso que é analisado. Este valor pode ser então utilizado para calcular o valor de DMO, através da divisão do conteúdo mineral ósseo pela área medida, uma vez que o exame é bidimensional.<sup>(13)</sup>

Para o diagnóstico da osteoporose, as zonas que devem ser medidas são normalmente a coluna lombar e o colo do fémur. A medição do rádio distal deve ser efetuada e valorizada apenas quando não é possível efetuar as medições centrais definidas.<sup>(15)</sup> Os resultados das medições da DMO são expressos normalmente através do índice T (*T-score*) que corresponde ao número de desvios-padrão (DP) da DMO do indivíduo em estudo por comparação com a DMO de um grupo jovem do mesmo sexo, correspondente ao grupo etário no pico de massa óssea. Outra forma de apresentar os resultados é através do índice Z (*Z-score*) que corresponde à expressão em DP da DMO do indivíduo em estudo por comparação com a DMO de um grupo com a mesma idade e sexo.<sup>(14, 15)</sup>

A definição de osteoporose adotada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) baseia-se exatamente na diminuição de massa óssea. De acordo com esta classificação, osteoporose significa DMO, medida por DEXA da coluna lombar ou do colo do fémur, correspondente a um índice T inferior ou igual a -2,5. Na Tabela 1 estão representadas todas as categorias presentes na classificação da OMS, nomeadamente: Normal, Osteopenia, Osteoporose e Osteoporose grave.<sup>(16)</sup>

**Tabela 1 - Orientações da Organização Mundial de Saúde para o diagnóstico da osteoporose em função da densidade mineral óssea para mulheres pós-menopáusicas caucasianas**

Índice T	Classificação
$T \geq -1.0$	Normal
$-2.5 < T < -1.0$	Osteopenia (baixa massa óssea)
$T \leq -2.5$	Osteoporose
$T \leq -2.5$ , com fratura de fragilidade	Osteoporose grave

(O Índice T indica o nº de desvios-padrão acima ou abaixo da média de DMO do adulto jovem do mesmo sexo)

Estes critérios de diagnóstico não são aplicáveis a outras localizações esqueléticas ou a outras técnicas de densitometria e foram estabelecidas para mulheres caucasianas pós-

menopáusicas. Algumas guias de prática clínica recomendam a utilização do índice Z ( $Z \leq 2$ ) para fins de diagnóstico em mulheres pré-menopáusicas. Nos homens o gradiente do risco de fratura osteoporótica é similar ao das mulheres pós-menopáusicas, pelo que parece poder utilizar-se os mesmos critérios para estratificar a população masculina.<sup>(7, 14-16)</sup>

O diagnóstico da osteoporose pode ser influenciado por diversos fatores, como por exemplo, a região esquelética onde se realiza a medição, a presença de possíveis artefactos (fraturas, osteoartrose, calcificações vasculares, etc.), o número de regiões exploradas e os valores de referência aplicados. Assim, é recomendável a medição de pelo menos duas regiões. O risco de fratura é avaliado com base no valor mais baixo calculado mediante DEXA da coluna lombar, fémur total ou colo do fémur.<sup>(14)</sup>

Todas as mulheres pós-menopáusicas e todos os homens com mais de 50 anos devem ser interrogados quanto à existência de fatores de risco para a osteoporose.<sup>(15)</sup> O exame físico e da história do doente são essenciais para a avaliação do risco de fratura e devem incluir a avaliação da perda de altura e alteração de postura. No caso de diagnóstico de osteoporose confirmado, a abordagem deve constar de uma avaliação laboratorial para identificar possíveis causas de osteoporose secundária, e de um radiograma da coluna dorsal e lombar de perfil para verificar a existência de deformação vertebral.<sup>(6, 15)</sup>

A remodelação óssea pode ser avaliada através da medição de biomarcadores do metabolismo ósseo no sangue e na urina. Estes marcadores incluem a fosfatase alcalina específica do osso e a osteocalcina, que são indicadores de formação óssea. Como indicadores da reabsorção óssea podem ser avaliados os níveis urinários de piridinolina e desoxipiridinolina e os níveis plasmáticos e urinários de telopeptidos do colagénio tipo I.<sup>(6)</sup> Não existe ainda evidência científica suficiente que justifique a utilização de biomarcadores do metabolismo ósseo na abordagem diagnóstica da osteoporose, contudo estes podem ser úteis para avaliar a resposta e aderência ao tratamento.<sup>(3, 15)</sup>

Vários estudos comprovam que a diminuição na densidade mineral óssea está associada a um aumento do risco de fratura.<sup>(17, 18)</sup> Contudo, tem sido observado que a maioria das fraturas de fragilidade ocorre em indivíduos com valores de índice T acima de -2,5, ou seja, indivíduos com osteopenia ou DMO normal.<sup>(19-22)</sup> A fratura é o resultado de múltiplos fatores de risco, e esta multiplicidade deve ser levada em conta na avaliação do risco de um indivíduo sofrer uma fratura. Para tal têm vindo a ser desenvolvidos várias ferramentas que preveem o risco de fratura de um indivíduo, como por exemplo o Fracture Risk Assessment Tool (FRAX).<sup>(5, 23, 24)</sup> O FRAX é um algoritmo que calcula a probabilidade a 10 anos de um indivíduo vir a sofrer uma fratura da anca e uma fratura maioritariamente relacionada com a osteoporose (anca,

vertebral, úmero, e antebraço), com ou sem inclusão do valor de DMO do colo do fémur. Utilizando mortalidades e epidemiologia de fraturas locais, O FRAX já foi validado para ser usado em mais de 30 países. Os seus cálculos baseiam-se nas seguintes variáveis: idade, sexo, índice de massa corporal, historial parental de fratura da anca, história pessoal de fratura de fragilidade, consumo de tabaco, consumo excessivo de álcool, uso prolongado de glucocorticoides, presença de artrite reumatoide e outras causas de osteoporose secundária.<sup>(25-27)</sup> Esta ferramenta é então particularmente importante na identificação de indivíduos com osteopenia que possuem um elevado risco de fratura.<sup>(5)</sup>

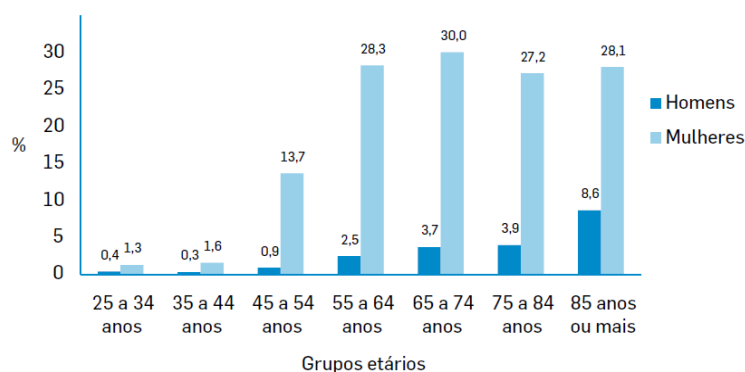
## Prevalência

Na Europa, assim como no resto do mundo, a osteoporose e as suas manifestações mais graves, as fraturas do colo do fémur, constituem um importante problema de saúde com tendência para se agravar no futuro. Com o aumento da esperança média de vida e o envelhecimento da população é esperado que as complicações associadas à osteoporose se acentuem.

Atualmente estima-se que cerca de 200 milhões de pessoas no mundo sofrem de osteoporose. Aproximadamente 30% de todas as mulheres em pós-menopausa nos Estados Unidos da América e na Europa sofrem de osteoporose. Pelo menos 40% destas mulheres e 15-30% dos homens irão sofrer uma ou mais fraturas de fragilidade durante o resto das suas vidas.<sup>(28-31)</sup> Johnell e Kanis estimaram que no ano de 2000 a incidência mundial de fraturas em doentes com osteoporose foi de 9 milhões, das quais 1,6 milhões eram fraturas do colo do fémur. É estimado que esta incidência venha a aumentar para 2,6 milhões em 2025 e 4,4 milhões em 2050.<sup>(32, 33)</sup> Outros autores esperam um aumento ainda maior, estimando 6,26 milhões de fraturas do colo do fémur em 2050.<sup>(28)</sup>

Em Portugal, de acordo com o 4º Inquérito Nacional de Saúde referente ao ano de 2007, 6,3% dos residentes no Continente, 5,6% dos residentes nos Açores e 4,1% dos residentes na Madeira afirmaram “ter ou já ter tido” osteoporose. A prevalência de osteoporose autodeclarada aumentou com a idade e foi maior nas mulheres em todo o território Nacional. No Continente, a prevalência de osteoporose nos homens foi superior aos 85 ou mais anos (8,6%) e nas mulheres entre os 65 e os 74 anos (30,0%) (Figura 2). Dos inquiridos do Continente que referiram ter osteoporose, 98,3% declararam que o diagnóstico desta patologia tinha sido concluído por um médico ou enfermeiro.<sup>(34)</sup>

Segundo a Direção Geral da Saúde (DGS), em 2006, ocorreram em Portugal 9.523 fraturas de fragilidade do colo do fémur. A distribuição geográfica da incidência deste tipo de fraturas é porém muito variável.<sup>(35)</sup> Em estudos de fraturas de fragilidade do colo do fémur estimaram-se taxas de incidência entre 93 e 480 por 100.000 habitantes nas mulheres e entre 32 e 154 por 100.000 habitantes nos homens.<sup>(34)</sup>



Fonte: INSA, IP, 4<sup>o</sup>INS (2007).

**Figura 2 - Proporção (%) da população residente em Portugal Continental que referiu ter ou já ter tido osteoporose por grupo etário e por sexo, 2005/2006.**

Em Espanha estima-se que cerca de três milhões de pessoas sofrem de osteoporose, dos quais 2,5 milhões são mulheres. No entanto, apenas 18% dos doentes são diagnosticados. No grupo feminino, 80% das afetadas não tem conhecimento dos fatores de risco antes de serem diagnosticadas com a doença e somente 10% das mulheres com osteoporose recebem tratamento. Esta doença afeta 35% das mulheres espanholas com mais de 50 anos, percentagem que sobe para 52% para maiores de 70 anos.<sup>(36)</sup> Estima-se que em Espanha a osteoporose cause 500.000 fraturas por ano e seja responsável por cerca de 80.000 hospitalizações. O custo aproximado por fratura do colo do fémur em Espanha oscila entre os 3500 e os 5200 € e os custos totais hospitalares ascendem a 300 milhões de €.<sup>(37)</sup> O estudo AFOE (Acta de Fratura Osteoporótica en España), realizado pelo GEIO em 2003, veio demonstrar que a incidência de fraturas osteoporóticas em Espanha na realidade era muito maior do que o estimado, nomeadamente, 720 casos anuais por cada 100.000 pessoas com mais de 60 anos.<sup>(36)</sup> Calcula-se que a osteoporose e as fraturas osteoporóticas, têm um custo estimado de 8,8% do PIB, pensando-se que as suas consequências (transportes, apoio social, reabilitação, etc.) podem aumentar em 20% os custos suportados pela Saúde Pública, que representam cerca de 40.000.000 € extra.<sup>(36)</sup>

## Fatores de Risco

A osteoporose tem como principal consequência para o indivíduo e sociedade as fraturas osteoporóticas. Deste modo, a identificação dos fatores de risco tanto para o desenvolvimento da patologia como para a sua manifestação clínica (fraturas) são importantes para o desenvolvimento de estratégias futuras para prevenir e tratar a osteoporose. Refletindo esta mesma associação pode-se encontrar na maior parte dos artigos sobre a osteoporose a descrição dos fatores de risco para a fratura osteoporótica como fatores de risco para a osteoporose. A osteoporose é uma doença de origem multifatorial e existem numerosos fatores relacionados com o risco de fratura óssea. Alguns deles influenciam diretamente a resistência óssea e outros encontram-se relacionados com a tendência para quedas e características das mesmas.<sup>(14)</sup>

A DMO em indivíduos não tratados é um dos principais fatores preditores de fraturas, com uma clara associação entre a diminuição da mesma e o aumento do risco de fraturas de fragilidade. Os fatores de risco mais importantes para o acontecimento de uma fratura na população com mais de 60-65 anos, independentes da DMO, são: história pessoal de fratura de fragilidade a partir dos 50 anos, história familiar de fratura de fragilidade num parente de 1º grau, tabagismo e um baixo peso corporal ( $IMC < 20 \text{ kg/m}^2$ ). A idade é também um fator de risco de fratura importante pois, a partir dos 65 anos, por cada período de 5 anos o risco aumenta em 20-40%.<sup>(14, 17, 21, 38, 39)</sup>

Os principais fatores de risco para a osteoporose/fraturas osteoporóticas estão apresentados na Tabela 2 e podem ser divididos entre modificáveis e não modificáveis.<sup>(3, 9, 36, 40-42)</sup>

Um estudo realizado em Espanha numa população de mulheres pós-menopausa com idades entre os 50 e 65 anos concluiu que os fatores de risco para osteoporose e fratura de fragilidade mais predominantes eram a baixa ingestão de cálcio (menos de 600 mg/dia), o consumo de medicamentos (principalmente benzodiazepinas), a diminuição observável de altura e a falta de atividade física.<sup>(43)</sup>

Vários estudos identificaram também fatores de risco independentes da DMO associados à ocorrência de fraturas e relacionados com um maior risco de queda. A Tabela 3 resume os principais fatores de risco de quedas, dos quais se destacam a diminuição da capacidade visual, alteração do equilíbrio e alteração da marcha.<sup>(14, 36, 44)</sup>

Tabela 2 - Fatores de Risco para a osteoporose e fraturas osteoporóticas

Fatores de risco não modificáveis	Fatores de risco modificáveis
Idade avançada	Baixo peso corporal
Sexo (mulher)	Sedentarismo ou imobilidade
Menopausa precoce (antes dos 45 anos)	Reduzido aporte de cálcio e vitamina D
História familiar e pessoal	Dieta hiperproteica
Etnia asiática ou caucasiana	Tabaco
Hipogonadismo	Consumo excessivo de álcool
	Consumo excessivo de café
Doenças:	Medicamentos:
- Endócrinas: síndrome de Cushing, Hiperparatireoidismo primário, hipertireoidismo, Diabetes Mellitus tipo 1	- Glucocorticoides (uso sistémico por mais de 3 meses ou mais de 7,5mg prednisolona/dia)
- Reumáticas: artrite reumatoide	- Anticonvulsivantes
- Nutricionais: malnutrição, anorexia nervosa;	- Imunossuppressores (inibidores da calcineurina)
- Digestivas: doença celíaca, doença hepática severa;	- Inibidores da Aromatase (anastrozole e letrozole)
- Neoplasias: mieloma múltiplo	- Fármacos que causam hipogonadismo (metotrexato, agonistas da hormona do crescimento)
	- Anticoagulantes orais
	- Heparina não fracionada (uso prolongado)
	- Lítio
	- Tiazolidinedionas
	- Inibidores seletivos de recaptção da serotonina
	- Inibidores da bomba de protões
	- Antirretrovirais
	- Antiácidos contendo alumínio
	- Hormonas tiroideias (doses em excesso)

Tabela 3 - Fatores de risco para quedas

Fatores de Risco de Quedas	
<b>Fatores ambientais:</b>	<b>Fatores médicos:</b>
- Fraca Iluminação	- Arritmias
- Obstáculos no domicílio	- Défice de visão e uso de lentes bifocais
- Chão escorregadio e molhado	- Incontinência urinária
- Tapetes	- Quedas anteriores
- Falta de barras de apoio na casa de banho	- Hipotensão ortostática
- Obstáculos e perigos na rua	- Hipoglicemia
<b>Fatores neuromusculares:</b>	- Problemas de mobilidade
- Debilidade muscular	- Medicação que diminui o estado de consciência:
- Cifose	Estupefacientes
- Diminuição da propriocepção	Psicotrónicos (Benzodiazepinas)
- Falta de equilíbrio	Anticonvulsivantes
<b>Fatores psicológicos:</b>	- Insuficiência em vitamina D
- Medo das quedas	- Malnutrição
- Depressão	- Desidratação
- Diminuição da capacidade mental e cognitiva	
- Ansiedade e agitação	

A osteoporose induzida por fármacos é comum e tem um impacto significativo na morbilidade e mortalidade de doentes que sofrem de problemas de saúde crónicos e

debilitantes. O número de medicamentos reconhecidos como fatores de risco para a osteoporose é cada vez maior.<sup>(41, 42)</sup>

Os glucocorticoides, usados no tratamento de doenças inflamatórias e autoimunes, neoplasias e em doentes transplantados, são a forma mais comum de osteoporose secundária. Os glucocorticoides inibem a formação óssea através de efeitos diretos nos osteoblastos. Para além disso têm efeitos indiretos adicionais no metabolismo ósseo, pois inibem a absorção intestinal de cálcio, aumentam a sua excreção urinária, provocam hipogonadismo e fraqueza muscular. Tudo isto contribui para o aumento do risco de fraturas.<sup>(41, 42)</sup> Alguns estudos defendem que mesmo doses baixas de glucocorticoides orais podem ter efeitos negativos no osso, contudo está comprovado que doses de 7,5mg prednisolona/dia (ou equivalente) ou uso prolongado por mais de 3 meses aumenta significativamente o risco de fratura óssea.<sup>(42)</sup> Apesar de ser um tópico ainda em discussão, os glucocorticoides administrados por via inalatória parecem ter um efeito menor na diminuição da densidade mineral óssea.<sup>(36)</sup>

Os anticonvulsivantes estão também associados a uma diminuição da densidade mineral óssea e a um aumento no risco de fraturas. Estes fármacos aceleram o metabolismo da vitamina D e aumentam a excreção renal de cálcio. Pensa-se que também poderão exercer um efeito inibitório a nível da diferenciação dos osteoblastos, contudo o mecanismo encontra-se ainda pouco claro. É recomendado a administração de suplementos de cálcio e vitamina D aos doentes que utilizam este tipo de fármacos.<sup>(36, 42)</sup>

Uma complicação importante dos doentes transplantados é a osteoporose e as fraturas osteoporóticas. Na patogénese desta complicação os imunossuppressores, ciclosporina e tacrolimus (inibidores da calcineurina), parecem ter um papel importante. O mecanismo pelo qual estes fármacos alteram a estrutura óssea não está claro, contudo parece estar relacionado com o seu efeito a nível dos osteoblastos e dos linfócitos T. Para além disso parecem ter também um efeito a nível do metabolismo da vitamina D.<sup>(36, 42)</sup>

Os inibidores da aromatase inibem a aromatização dos androgénios e a sua conversão em estrogénios a nível dos tecidos periféricos, o que causa perda óssea. Na realidade os inibidores da aromatase não esteroides, letrozole e anastrozole, aumentam o *turnover* ósseo, diminuem a DMO e aumentam o risco relativo de fraturas vertebrais e não vertebrais em cerca de 40%, quando comparados com o tamoxifeno.<sup>(42)</sup>

Os anticoagulantes orais dicumarínicos são antagonistas da vitamina K e portanto inibem a carboxilação da osteocalcina e a sua acumulação na matriz extracelular. Este mecanismo parece estar associado a efeitos nefastos para o osso, contudo a sua relação com a osteoporose é ainda controversa. Também a heparina não fracionada parece estar associada a

uma diminuição na formação óssea e a um aumento da reabsorção do osso. As heparinas de baixo peso molecular não apresentam na generalidade este efeito adverso.<sup>(36, 42)</sup>

Em relação ao lítio, pensa-se que este possa afetar o metabolismo do cálcio e alterar a fisiologia da paratiroide causando uma hipersecreção da hormona paratiroideia. Assim o lítio pode estar associado a um hiperparatiroidismo, reconhecido como fator de risco para a osteoporose. Apesar destes conhecimentos os resultados dos estudos demonstram ainda alguma incerteza no efeito do lítio na DMO assim como no risco de fraturas.<sup>(45, 46)</sup>

Os inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRSs), fármacos usados no tratamento da depressão, podem causar perda óssea. Recetores e transportadores funcionais da serotonina estão presentes nos osteoblastos e osteócitos e a serotonina pode influenciar o metabolismo ósseo. Na realidade, estudos demonstraram que doentes a fazer este tipo de fármacos apresentaram um maior risco de fratura de fragilidade, uma maior probabilidade de queda e uma menor DMO na anca e coluna vertebral.<sup>(41, 42)</sup>

Diversos estudos têm vindo a comprovar a relação entre a fratura por fragilidade óssea e o tratamento com inibidores da bomba de protões (IBP). O mecanismo pelo qual estes fármacos alteram o metabolismo ósseo parece estar relacionado com alterações na absorção intestinal de cálcio.<sup>(36, 42)</sup> Os antiácidos contendo alumínio, parecem também afetar o metabolismo ósseo através da interferência na absorção do cálcio a nível do intestino.<sup>(9)</sup>

As benzodiazepinas estão essencialmente associadas à osteoporose pela sua relação com as fraturas de fragilidade e com a probabilidade de queda. Estes fármacos são muito usados para o tratamento da ansiedade e insónia, contudo apresentam alguns efeitos adversos importantes, nomeadamente, sonolência, confusão, tontura e deficiente coordenação motora. Uma das principais consequências destes efeitos, principalmente em doentes idosos, é o aumento do risco de quedas e fraturas relacionadas. Vários estudos demonstraram a associação entre o consumo de benzodiazepinas (de curta, média ou longa duração de ação) e o aumento do risco de fratura, principalmente em doentes idosos. Normalmente este risco aumenta com a dose do fármaco.<sup>(47, 48)</sup>

Como descrito na Tabela 3, existem também algumas doenças, como a arritmia, que estão associadas ao aumento do risco de quedas. Principalmente em doentes idosos, também os fármacos antiarrítmicos podem ter efeitos secundários, como bradicardia e hipotensão ortostática, que originam um aumento do risco de quedas, e consequentemente risco de fratura óssea.<sup>(49)</sup>



## Complicações e Consequências

Podem apontar-se várias consequências da osteoporose, sejam elas humanísticas, económicas ou clínicas, uma vez que esta doença afeta o doente tanto a nível físico, como psicossocial. A principal complicação associada à osteoporose é a fratura de fragilidade. O seu impacto médico e socioeconómico é imenso e não se restringe ao evento em si, mas sobretudo às suas consequências.

A fratura do colo do fémur ou fratura da extremidade proximal do fémur é a mais séria das consequências da osteoporose e, assim como outras fraturas osteoporóticas, está associada a um aumento do risco de mortalidade e a uma diminuição na qualidade de vida.<sup>(50-</sup>

<sup>52)</sup> Segundo vários autores as fraturas do colo do fémur resultam em dor crónica, perda de mobilidade e capacidade funcional, requerem sempre internamento hospitalar mais ou menos prolongado e praticamente todos os doentes são submetidos a intervenção cirúrgica. É estimado que, após um ano da fratura, 10 a 20% destes doentes acabam por falecer, 50 % apresentam algum tipo de perda funcional e/ou motora e somente 30% dos doentes obtêm recuperação funcional para os níveis anteriores à fratura. A maioria requer cuidados assistenciais de longo prazo.<sup>(6, 8, 35, 53, 54)</sup> Claro que tudo isto está associado a enormes encargos financeiros com cuidados de saúde a curto ou a longo prazo.<sup>(55, 56)</sup> Uma meta-análise recente demonstrou que entre homens e mulheres idosos, a taxa de mortalidade por qualquer causa está aumentada em um fator de 5 a 8 durante os primeiros 3 meses após uma fratura da anca.<sup>(57)</sup>

As fraturas vertebrais causam igualmente consequências muito nefastas ao doente. Este tipo de fraturas está associado a dor crónica, deformação da coluna vertebral, limitações funcionais e risco aumentado de hospitalização assim como de mortalidade. Muitos dos que têm uma fratura vertebral sofrem de dor e de perda de altura, podendo afetar a capacidade para realizar atividades normais do dia-a-dia. Isto pode também causar um impacto negativo a nível da autoestima do doente, da imagem corporal e humor.<sup>(6, 11, 58-62)</sup>

## Prevenção e Terapêutica

A abordagem terapêutica da osteoporose deve ter como principal objetivo a redução de fraturas ósseas, fomentando um bom pico de massa óssea e prevenindo a perda óssea acelerada, assim como reduzir ou eliminar os fatores que contribuem para o aumento da frequência das quedas nos idosos.<sup>(15)</sup>

A prevenção da osteoporose e osteopenia inclui um conjunto de medidas não farmacológicas que visam a manutenção da massa óssea ao longo da vida, e deve ser feita através da identificação e correção precoce de fatores de risco modificáveis, principalmente dos que se relacionam com o estilo de vida (Tabela 4). Também na prevenção de fraturas de fragilidade é fundamental a avaliação e correção de fatores de risco para as quedas e outros traumatismos mínimos.<sup>(15, 36)</sup>

**Tabela 4 - Prevenção da osteoporose - Intervenção não farmacológica**

(Fonte: Recomendações para o diagnóstico e terapêutica da osteoporose)

- a) Toda a população
  - Alimentação
    - Assegurar aporte alimentar adequado de cálcio e vitamina D
    - Manter consumo proteico adequado às necessidades
    - Evitar consumo excessivo
      - Cafeína, álcool e tabaco
      - Sódio
  - Actividade física
    - Fomentar a prática
      - Exercício/desportos com impacto em crianças e adolescentes
      - Exercício com carga/impacto em adultos ao longo da vida
- b) Mulheres pós-menopáusicas e idosos
  - Assegurar aporte alimentar adequado de cálcio e vitamina D
  - Exercícios com carga/impacto
- c) Idosos com risco de queda - Prevenção de fractura
  - Programas de exercício adaptados individualmente
    - Marcha, fortalecimento muscular, treino postura e equilíbrio
  - Utilização de protectores das ancas

Uma vez que as fraturas osteoporóticas representam o resultado da osteoporose com implicações para o indivíduo e sociedade, o principal objetivo do tratamento farmacológico é a prevenção e redução das fraturas. A terapêutica farmacológica da osteoporose engloba a utilização de suplementos alimentares de cálcio e vitamina D, de fármacos com ação antirreabsortiva e ação anabolizante.

Os fármacos antirreabsortivos, que incluem os bifosfonatos (etidronato, alendronato, risedronato, ibandronato e zoledronato), as calcitoninas, os moduladores seletivos dos recetores dos estrogénios (raloxifeno e bazedoxifeno) e o anticorpo monoclonal denosumab atuam direta ou indiretamente nos osteoclastos, diminuindo a perda de massa óssea. Para além destes estão também disponíveis a hormona paratiroideia (PTH 1-84) e a teriparatida

(PTH 1-34), agentes com ação anabolizante que atuam a nível dos osteoblastos favorecendo a formação do osso, e o ranelato de estrôncio, que apresenta um mecanismo de ação misto.<sup>(63)</sup>

A terapêutica hormonal de substituição tem também um efeito comprovado no aumento da DMO em mulheres em risco ou com osteoporose pós-menopausa, mas devido aos seus potenciais efeitos adversos, na maioria das mulheres, os riscos ultrapassam os benefícios. Apesar disso existem alguns fármacos desta família (Ex. tibolona) aprovados para a prevenção da osteoporose, contudo a sua escolha restringe-se aos casos de mulheres que apresentam sintomas vasomotores associados à menopausa.<sup>(9, 14, 36)</sup>

## Cálcio e Vitamina D

Assegurar um correto aporte de cálcio e vitamina D é o ponto-chave de qualquer regime para prevenir ou tratar a osteoporose. A National Osteoporosis Foundation (NOF) recomenda a ingestão diária de pelo menos 1200 mg de cálcio, para homens com mais de 70 anos e mulheres com 50 ou mais anos (Tabela 5).<sup>(64)</sup> Não existe contudo um consenso absoluto em relação as doses diárias recomendadas de cálcio e vitamina D.

**Tabela 5 - Doses diárias recomendadas de cálcio e vitamina D**

Fonte: NOF

Doses diárias recomendadas de cálcio e vitamina D		
	<i>Cálcio</i>	<i>Vitamina D</i>
<b>Mulheres</b>		
< 50 anos	1000 mg/dia	400-800 UI/dia
≥ 50 anos	1200 mg/dia	800-1000 UI/dia
<b>Homens</b>		
< 50 anos	1000 mg/dia	400-800 UI/dia
50-70 anos	1000 mg/dia	800-1000 UI/dia
>70 anos	1200 mg/dia	800-1000 UI/dia

Na população idosa europeia a ingestão de cálcio e vitamina D através da alimentação é muitas vezes insuficiente, sendo necessário recorrer a suplementos.<sup>(65)</sup> Para além disso, os estudos aleatorizados e controlados que demonstraram a eficácia dos fármacos antiosteoporóticos foram realizados com suplementos de cálcio e vitamina D. Tal justifica que esta suplementação seja parte integrante e essencial do processo de prevenção e tratamento da osteoporose.<sup>(14, 15)</sup>

Uma meta-análise realizada em 2007 concluiu que a suplementação com cálcio e vitamina D em pessoas com 50 anos ou mais confere uma diminuição de 12% no risco de qualquer fratura (RR=0,88; IC 95% 0,83-0,95). Este efeito é mais pronunciado com uma dose diária de 1200 mg de cálcio e 800 UI de vitamina D.<sup>(66)</sup> O papel da vitamina D na prevenção das

quedas tem também sido investigado. Uma meta-análise chegou à conclusão que a suplementação com vitamina D parece reduzir o risco de quedas em indivíduos idosos com um estado de saúde estável, em ambatório ou institucionalizados, em mais de 20%.<sup>(67)</sup>

A maioria dos suplementos de cálcio deve ser tomada com a refeição de modo a otimizar a sua absorção, já que esta requer um ambiente ácido (à exceção do citrato de cálcio). O intestino não consegue absorver doses de cálcio superiores a 600 mg, assim os suplementos de cálcio devem ser tomados em doses repartidas. O conteúdo em cálcio elementar e o preço dos diferentes sais disponíveis no mercado variam. O carbonato de cálcio que contém cerca de 40% de cálcio elementar normalmente é o preferido pois é mais económico e como apresenta um teor de cálcio superior torna-se mais cómodo de tomar pois requer menos doses. O citrato de cálcio é mais caro e o seu teor em cálcio é menor, contudo não requer que seja tomado com as refeições.<sup>(3, 40)</sup>

Os efeitos adversos mais comuns associados aos suplementos de cálcio são a obstipação e os distúrbios gastrointestinais. Para além disso a absorção de vários fármacos, como a levotiroxina, fluorquinolonas, tetraciclina, fenitoína, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, ferro e bifosfonatos, está diminuída significativamente quando estes são tomados juntamente com o cálcio. Consequentemente a toma destes fármacos deve ser feita com algumas horas de intervalo.<sup>(40)</sup>

A forma ativa da vitamina D (1,25-dihidroxicolecalciferol) desempenha um papel muito importante na absorção intestinal do cálcio. A vitamina D depois de ingerida é convertida ao nível da pele, por ação dos raios ultravioleta, em colecalciferol (vitamina D3). Este composto é convertido no fígado em 25-hidroxicolecalciferol e de seguida, nos rins, é transformado na sua forma ativa 1,25-dihidroxicolecalciferol. A deficiência em vitamina D associada à idade está relacionado essencialmente com a falta de exposição solar, mal absorção intestinal ou com a diminuição das funções hepáticas e renais. O tempo de semivida dos suplementos de vitamina D é longo e doses semanais podem ser suficientes, contudo é conveniente fazer administrações diárias juntamente com o cálcio.<sup>(3)</sup> O colecalciferol é normalmente a forma de vitamina D preferível pois parece apresentar um maior poder para elevar os níveis de vitamina D circulante. É normalmente tomado em associação com os suplementos de cálcio ou juntamente com alguns fármacos antiosteoporóticos (Ex.: Ácido alendrónico).<sup>(68)</sup> Os óleos minerais, o orlistato e os sequestrantes dos ácidos biliares (colestiramina, colestipol) podem impedir a absorção do colecalciferol assim como os anticonvulsivantes, a cimetidina e as tiазidas podem aumentar o seu catabolismo.<sup>(69)</sup>

## Bifosfonatos

Os bifosfonatos são compostos químicos estáveis derivados do pirofosfato, um composto natural do corpo humano com uma grande afinidade de ligação aos cristais de hidroxiapatite do osso, que funciona como inibidor endógeno da reabsorção óssea.<sup>(9)</sup> Os bifosfonatos depositam-se assim sobre os cristais de hidroxiapatite sendo inibidores potentes da reabsorção óssea. Atuam através da diminuição da maturação, do número, do recrutamento, da adesão ao osso, e da duração dos osteoclastos.<sup>(9,11)</sup>

A eficácia desta classe de fármacos tem sido demonstrada em vários estudos, tanto em mulheres como em homens. Os bifosfonatos são os que, consistentemente, originam a maior redução no risco de fraturas e aumento na DMO, sendo por isso considerados de primeira linha na osteoporose.<sup>(15)</sup>

Existem algumas reações adversas comuns a todos os fármacos desta classe. Os bifosfonatos orais podem irritar a mucosa do trato gastrointestinal superior. Contudo se a sua administração for feita de forma correta estes efeitos são mínimos. Assim, devido à absorção oral limitada e potenciais efeitos adversos esofágicos, tais como esofagite, úlceras e erosão esofágicas, a toma deve ser efetuada pelo menos 30 a 60 minutos antes da ingestão dos primeiros alimentos, bebida e medicação do dia, apenas com um copo cheio de água, na posição vertical, e assim permanecer por, pelo menos, 30 minutos (60 minutos para ibandronato).<sup>(3)</sup> Náuseas, dor abdominal e dispepsia estão entre os efeitos adversos mais comuns desta classe de fármacos. Perfuração esofágica e hemorragia são raras.<sup>(3)</sup>

Recentemente o uso de bifosfonatos tem sido associado a osteonecrose da mandíbula, uma complicação grave rara, observada principalmente em doentes oncológicos que recebem elevadas doses de bifosfonatos ou que sofreram procedimentos dentários invasivos.<sup>(70, 71)</sup> Inicialmente esta reação adversa foi observada em doentes com administração intravenosa de bifosfonatos, contudo foi também já descrita com a utilização de bifosfonatos orais.<sup>(36)</sup> Para evitar esta reação adversa a Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicou uma serie de recomendações. Antes de iniciar o tratamento deve ser garantido que o doente apresenta uma boa saúde oral e que conhece as medidas básicas de higiene oral, levando-as a cabo durante todo o tratamento. Durante o tratamento com bifosfonatos o doente deve ser observado periodicamente por um médico dentista e antes de qualquer intervenção dentária deve comunicar que se encontra a receber tratamento com esta classe de fármacos.<sup>(36)</sup>

Estudos recentes demonstraram também a possibilidade de associação entre o uso de bifosfonatos e o risco aumentado de cancro esofágico, principalmente em doentes que

tomaram bifosfonatos por mais de 5 anos.<sup>(72)</sup> Para além disso, têm sido estudados a associação entre o consumo de bifosfonatos e a ocorrência de fraturas atípicas do fémur e de fibrilhação auricular.<sup>(73)</sup> No que diz respeito à fibrilhação auricular, apesar de os resultados dos estudos serem contraditórios, de momento parece razoável não utilizar esta classe de fármacos em doentes com um risco basal elevado de fibrilhação auricular (doentes com doença coronária, diabetes ou insuficiência cardíaca) e em que o risco de fratura não seja elevado.<sup>(36)</sup>

Existem também alguns casos descritos de problemas oftalmológicos em doentes a tomar bifosfonatos, nomeadamente, conjuntivite, uveíte, episclerite, esclerite e doença inflamatória orbitária. Estes casos estão maioritariamente relacionados com administração intravenosa de bifosfonatos. É então importante considerar a contraindicação destes fármacos em doentes com antecedentes de doença inflamatória ocular.<sup>(36)</sup>

Os bifosfonatos de administração intravenosa (ácido ibandronico e ácido zoledrónico), apresentam maior potência, o que permite uma supressão da reabsorção óssea mais prolongada e maiores intervalos de administração. Contudo têm a desvantagem de serem mais caros do que as formulações orais e de estarem por vezes associados a sintomas gripais temporários (reações de fase aguda) e mialgia.<sup>(68)</sup>

Apesar da sua eficácia ao nível das fraturas algumas dúvidas têm surgido a respeito do uso prolongado de bifosfonatos. Estes fármacos permanecem no osso durante décadas e a duração do seu efeito fisiológico é ainda incerta.<sup>(74)</sup> Biopsias ósseas mostram que, com doses habituais de bifosfonatos, as superfícies de formação óssea encontram-se 40-80% suprimidas. Assim surgem dúvidas, por exemplo, se o potente efeito inibidor da remodelação óssea poderá não ser benéfico a longo prazo. Além disso, se a reabsorção do osso é fortemente inibida, poder-se-á não se verificar a reparação de micro danos e haver uma acumulação de lesões.<sup>(74, 75)</sup>

- **Etidronato**

O etidronato foi o primeiro bifosfonato a ser utilizado na prática clínica e administra-se por via oral em ciclos quinzenais, a cada três meses.<sup>(14)</sup> Está indicado para o tratamento cíclico da osteoporose vertebral estabelecida em mulheres pós-menopáusicas que não façam terapêutica hormonal de substituição. Para além disso tem também indicação para o tratamento da doença de Paget e para a prevenção e tratamento da ossificação heterotópica devido a lesão da medula óssea ou substituição cirúrgica da anca<sup>(76)</sup>.

Para a terapêutica da osteoporose, cada ciclo de tratamento é de 3 meses. Deve ser administrado 2 comprimidos de etidronato 200 mg (400 mg) por dia, durante as primeiras 2

semanas, após as quais se deve interromper o tratamento durante as 11 semanas consecutivas. Durante estas 11 semanas deve ser administrado cálcio (500 mg / dia) e vitamina D (400 UI / dia). Recomenda-se tomar a medicação de estômago vazio para facilitar a sua absorção. É importante não tomar alimentos (especialmente aqueles rico em cálcio, tais como laticínios), antiácidos, laxantes ou suplementos vitamínicos e minerais, pelo menos, 2 horas antes e até 2 horas após a ingestão de etidronato.<sup>(76)</sup>

Uma meta análise concluiu que a terapêutica com etidronato originou uma redução no risco de fratura vertebral de 37% (RR=0,63; IC95% 0,44-0,99), com um aumento da DMO lombar a 1-3 anos de 4,06% e da DMO do colo do fémur em 2,35%. O mesmo resultado não foi alcançado para fraturas não vertebrais (RR=0,99; IC95% 0,69-1,42).<sup>(77)</sup>

A utilização de etidronato não é aconselhada a doentes com diarreia crónica ou com tendência para a mesma nem a doentes com insuficiência renal grave. As reações adversas mais comuns são as do trato gastrointestinal, nomeadamente, diarreia, náuseas, flatulência, dispepsia, dor abdominal, obstipação e vómitos. Foram descritas, ocasionalmente, em menos de 5% dos doentes, câibras musculares nas pernas. Com frequência rara e muito rara, houve registo de casos de leucopenia, agranulocitose, pancitopenia, hipersensibilidade incluindo angioedema, urticária, rash e/ou prurido.<sup>(76)</sup>

- **Ácido alendrónico**

O ácido alendrónico é um fármaco, pertencente à classe farmacoterapêutica dos bifosfonatos, com indicação no tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas, para prevenir fraturas da anca e coluna, e da osteoporose em homens, para prevenir fraturas vertebrais.<sup>(78)</sup> É também usado para tratamento da osteoporose induzida pelos glucocorticoides e da doença de Paget.<sup>(11)</sup>

Está disponível em comprimidos de 10 mg (dose diária) ou 70 mg (dose semanal). A sua posologia mais comum consiste na administração oral de 70mg, uma vez por semana.<sup>(78)</sup> Encontra-se também disponível em formulações com colecalciferol associado.<sup>(69)</sup>

O estudo “*Fracture Intervention Trial*” (FIT) consistiu em dois estudos controlados por placebo em mulheres pós-menopáusicas: FIT1, o estudo de três anos, de 2.027 doentes que tiveram pelo menos uma fratura (compressão) vertebral, e o FIT2, estudo de quatro anos, de 4.432 doentes com diminuição de massa óssea mas sem uma fratura inicial, dos quais 69% tinha osteoporose definida como um valor basal da DMO do colo do fémur de pelo menos dois desvios-padrão abaixo do valor médio em mulheres adultas jovens.<sup>(78, 79)</sup>

O FIT1 demonstrou reduções estatisticamente significativas na incidência de:  $\geq 1$  nova fratura vertebral (ácido alendronico 7,9% vs placebo 15,0%; redução de 47%);  $\geq 2$  novas fraturas vertebrais (0,5% vs 4,9%; redução de 90%);  $\geq 1$  fratura vertebral dolorosa (2,3% vs 5,0%; redução de 54%), fratura da anca (1,1% vs 2,2%; redução de 51%), e fratura do punho (antebraço) (2,2% vs 4,1%; redução de 48%). Além disso, nesta população de doentes com fratura vertebral tratadas com ácido alendronico houve uma redução significativa da incidência de hospitalizações (25,0% vs 30,7%).<sup>(78, 80)</sup>

No FIT2, a análise de mulheres osteoporóticas revelou reduções estatisticamente significativas na incidência da fratura da anca (ácido alendronico 1,0% vs placebo 2,2%; redução de 56%) e  $\geq 1$  fratura vertebral (2,9% vs 5,8%; redução de 50%).<sup>(78, 81)</sup>

Quando tomados ao mesmo tempo, é provável que os alimentos e bebidas, suplementos de cálcio, antiácidos e outros medicamentos de administração oral interfiram na absorção do alendronato. Uma vez que a utilização de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) está associada a irritação gastrointestinal, deve ser usada com precaução durante a utilização concomitante com o alendronato. O ácido alendronico não está recomendado para doentes com insuficiência renal com valores de TFG inferiores a 35 ml/min.<sup>(69)</sup>

- **Risedronato**

O risedronato está indicado no tratamento da osteoporose após a menopausa, para reduzir o risco de fraturas vertebrais e da anca. Para além disso está também indicado para o tratamento da osteoporose no homem com elevado risco de fraturas.<sup>(82)</sup>

A dose recomendada para adultos é de 5 mg por dia ou de 35 mg, administrado por via oral uma vez por semana. Geralmente opta-se pela dose semanal, que mostrou ser equivalente a dose diária.<sup>(82)</sup>

O risedronato demonstrou ser eficaz na redução de fraturas vertebrais e da anca, em mulheres no início e numa fase mais avançada da pós-menopausa, com ou sem fraturas. Dois ensaios controlados por placebo (n=3661) incluíram mulheres após a menopausa com menos de 85 anos, com fraturas iniciais de início. A administração diária de risedronato de sódio 5 mg durante 3 anos reduziu o risco de novas fraturas vertebrais, quando comparada com o grupo controlo. Nas mulheres com pelo menos duas ou pelo menos uma fratura vertebral, a redução do risco relativo foi de 49% e 41%, respetivamente (incidência de novas fraturas com risedronato foi 18,1% vs 29% nas mulheres com pelo menos 2 fraturas vertebrais e de 11,3% vs 16,3% nas mulheres com uma fratura prévia).<sup>(83, 84)</sup>



Para avaliar o efeito da terapêutica com risedronato no risco de fratura da anca foram feitos dois ensaios adicionais controlados por placebo que incluíram mulheres após a menopausa com mais de 70 anos, com ou sem fraturas vertebrais de início. Foram definidos dois grupos: i) 5545 mulheres com idades entre os 70 e 79 anos, com osteoporose confirmada por baixa DMO (DMO do colo do fémur com T-score menor que -4 ou menor que -3 mais fator de risco não ósseo para fratura da anca); ii) 3886 mulheres com pelo menos 80 anos que apresentassem pelo menos um fator de risco não ósseo de fratura da anca ou baixa DMO do colo do fémur. No geral a incidência de fratura da anca foi de 2,8% entre as mulheres que tomaram risedronato e de 3,9% no grupo controlo. Assim o risco relativo de fratura da anca foi de 0,70 (IC 95% 0.6-0.9).<sup>(85)</sup>

O risedronato também demonstrou eficácia em homens com osteoporose, nomeadamente aumentos médios na DMO ao nível da coluna vertebral, colo do fémur, trocânter e anca no geral.<sup>(82)</sup>

Nos ensaios clínicos não foram identificadas interações clinicamente relevantes com outros medicamentos. O uso concomitante de medicação contendo catiões polivalentes (cálcio, magnésio, ferro e alumínio) interfere com a absorção do risedronato.

- **Ácido Ibandrónico**

O ácido ibandrónico é um fármaco com indicação para o tratamento da osteoporose na mulher pós-menopáusica com risco aumentado de fraturas. Foi demonstrada a redução do risco de fraturas vertebrais contudo a eficácia nas fraturas do colo do fémur não foi estabelecida.<sup>(86)</sup>

A dose recomendada é de um comprimido de 150 mg uma vez por mês. De preferência deverá ser tomado sempre no mesmo dia de cada mês. Está também disponível em solução injetável de 3mg, de administração intravenosa. A dose recomendada de ácido ibandrónico é de 3 mg, administrada sob a forma de uma injeção intravenosa durante 15 - 30 segundos, de 3 em 3 meses.<sup>(86, 87)</sup>

A eficácia deste fármaco foi estabelecida num ensaio clínico randomizado, duplamente cego, controlado por placebo que envolveu 2946 mulheres com idades entre os 55 e os 80 anos, pós-menopáusicas há pelo menos 5 anos, com uma DMO na coluna lombar de 2 a 5 desvios padrão abaixo do valor médio observado antes da menopausa em pelo menos uma vértebra (L1-L4), e que tivessem 1 a 4 fraturas vertebrais prévias. A administração de ácido ibandrónico (2,5 mg diariamente) mostrou uma diminuição estatisticamente significativa e clinicamente relevante na incidência de novas fraturas vertebrais. Observou-se uma

diminuição na ocorrência de novas fraturas vertebrais radiográficas em 62% ( $p < 0,001$ ), ao longo dos 3 anos de duração do estudo. A incidência de fraturas vertebrais clínicas também diminuiu significativamente em 49% ( $p=0,011$ ).<sup>(88)</sup>

Num estudo clínico multicêntrico com duração de dois anos, em regime de dupla ocultação, realizado em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose ácido ibandrónico 150 mg uma vez por mês revelou ser pelo menos tão eficaz como ácido ibandrónico 2,5 mg diários no aumento da DMO.<sup>(86)</sup>

A injeção intravenosa de ácido ibandrónico 3 mg, administrada de 3 em 3 meses, mostrou ser pelo menos tão eficaz como o tratamento oral com ácido ibandrónico 2,5 mg diários, num estudo de não-inferioridade, com duração de 2 anos, aleatorizado, em dupla ocultação, multicêntrico, realizado em mulheres pós-menopáusicas (1386 mulheres com idade entre 55 e 80 anos), com osteoporose.<sup>(87)</sup>

De um modo geral a biodisponibilidade oral do ácido ibandrónico diminui na presença de alimentos, em particular produtos contendo cálcio e outros catiões polivalentes (alumínio, magnésio e ferro). Suplementos de cálcio, antiácidos e alguns medicamentos administrados por via oral contendo catiões polivalentes poderão também interferir com a absorção do ácido ibandrónico.<sup>(86)</sup>

Com o ácido ibandrónico foram notificados acontecimentos com inflamação ocular, tais como uveíte, episclerite e esclerite. Em alguns casos, estes acontecimentos não desapareceram até à descontinuação do ácido ibandrónico.<sup>(87)</sup>

- **Ácido Zoledrónico**

O ácido zoledrónico é um dos mais potentes inibidores da reabsorção óssea conhecidos até o momento e foi desenvolvido para ultrapassar a absorção gastrointestinal limitada e a má adesão à terapêutica associada aos bifosfonatos orais. É administrado por via intravenosa e está disponível em solução para perfusão, com aspeto límpido e incolor. Cada frasco com 100mL de solução contém 5mg de ácido zoledrónico.<sup>(89)</sup>

O ácido zoledrónico apresenta como indicações terapêuticas aprovadas: o tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas e em homens com elevado risco de fratura, incluindo aqueles com fratura recente da anca causada por traumatismo ligeiro; o tratamento da osteoporose associada à terapêutica sistémica de longa duração com glucocorticoides em mulheres pós-menopáusicas e em homens com elevado risco de fratura; e o tratamento da doença óssea de Paget em adultos.<sup>(89)</sup>

A dose recomendada para o tratamento da osteoporose pós-menopausa é de uma única perfusão intravenosa de 5mg de ácido zoledrónico administrada uma vez por ano, durante não menos de 15 minutos através de uma linha de perfusão independente.

O estudo *HORIZON Pivotal Fracture Trial* avaliou os efeitos da perfusão de ácido zoledrónico 5mg/ano durante três anos consecutivos na incidência de fraturas vertebrais, da anca e outras fraturas em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose. Tratou-se de um ensaio clínico duplamente cego, multicêntrico, randomizado e controlado por placebo. O grupo estudado foi de 7.765 mulheres na pós-menopausa com idades compreendidas entre 65-89 anos com um  $T\ score \leq -2,5$  com ou sem evidência radiológica de fratura vertebral, ou um  $T\ score \leq -1,5$  com evidência radiológica de fratura vertebral.<sup>(90)</sup>

O tratamento com ácido zoledrónico reduziu o risco de fratura vertebral morfométrica em 70%, durante um período de três anos, quando comparado com placebo (3,3% no grupo do ácido zoledrónico versus 10,9% no grupo placebo;  $RR = 0,30$ ;  $IC95\% 0.24 - 0.38$ ) e reduziu o risco de fratura da anca em 41 % (1,4% no grupo do ácido zoledrónico vs 2,5% no grupo placebo;  $RR = 0,59$ ;  $IC95\% 0.42 - 0.83$ ). As fraturas não-vertebrais, fraturas clínicas e fraturas clínicas vertebrais sofreram uma redução de 25%, 33% e 77% , respetivamente. O ácido zoledrónico foi também associado a uma melhoria significativa da DMO e dos marcadores do metabolismo ósseo.<sup>(90)</sup>

O estudo *HORIZON Recurrent Fracture Trial* avaliou a eficácia clínica do ácido zoledrónico no tratamento da osteoporose em doentes de elevado risco de fratura, após sofrerem uma fratura recente da anca. Neste ensaio randomizado, duplamente cego, controlado por placebo, 1.065 doentes receberam uma perfusão anual de 5mg de ácido zoledrónico e 1.062 receberam placebo. As perfusões foram iniciadas no prazo de 90 dias após a reparação cirúrgica da fratura da anca. Os resultados obtidos neste estudo demonstram uma associação estatisticamente significativa entre a administração de ácido zoledrónico e a redução da ocorrência de novas fraturas clínicas, tal como a diminuição da mortalidade.<sup>(91)</sup>

Não foram realizados estudos de interação com outros medicamentos. O ácido zoledrónico é eliminado por via renal, assim recomenda-se precaução na utilização deste fármaco em associação com fármacos que possam alterar significativamente a função renal. (por exemplo aminoglicosídeos ou diuréticos que possam provocar desidratação).<sup>(89)</sup>

## Moduladores seletivos do recetor do estrogénio (SERM's)

- **Raloxifeno**

O raloxifeno é um modulador seletivo do recetor do estrogénio aprovado para a prevenção e tratamento da osteoporose na mulher pós-menopáusia. Foi demonstrada uma redução significativa na incidência das fraturas vertebrais mas não da anca.<sup>(92)</sup>

Este fármaco atua como agonista dos recetores de estrogénio no osso e no metabolismo dos lípidos e como antagonista na mama e útero. No osso o raloxifeno liga-se aos recetores do estrogénio, bloqueando a ativação do fator de crescimento  $\beta 3$ , aumentando a taxa de apoptose dos osteoclastos e a diferenciação dos osteoblastos. Consequentemente diminui a reabsorção óssea e regula a remodelação óssea.<sup>(9)</sup>

A dose recomendada é de um comprimido de 60 mg por dia, por via oral, o qual pode ser ingerido em qualquer altura do dia, independentemente das refeições.

Num estudo com 7705 mulheres pós-menopáusicas com uma idade média de 66 anos e com osteoporose ou osteoporose com fratura existente, o tratamento com raloxifeno durante 3 anos reduziu a incidência de fraturas vertebrais em 50% (RR=0,50; IC95% 0,3-0,7) e 30% (RR=0,70; IC95% 0,6-0,9), respetivamente. Não ficou demonstrado o efeito sobre as fraturas não vertebrais.<sup>(93)</sup>

Foi também estudado o efeito do raloxifeno a nível do sistema cardiovascular e mama. Estudos clínicos mostraram que uma dose diária de 60 mg de raloxifeno diminui de modo significativo o colesterol total (3 a 6%) e o colesterol LDL (4-10%). Para além disso, a terapêutica com raloxifeno não afetou significativamente o risco cardiovascular e diminuiu o risco de cancro de mama invasivo. Contudo, pareceu estar associado a um maior risco de eventos tromboembólicos venosos e enfarte mortal.<sup>(92, 94)</sup>

Está contraindicado em doentes com história ativa ou passada de fenómenos tromboembólicos venosos, doentes com disfunção hepática (incluindo colestase), com disfunção renal grave, hemorragia uterina inexplicada e com sinais ou sintomas de cancro do endométrio.<sup>(92)</sup>

Entre as reações adversas mais frequentes encontram-se a vasodilatação (afrontamentos), as câibras nas pernas, síndrome gripal, edema periférico, fenómenos tromboembólicos venosos (trombose venosa profunda, embolia pulmonar e trombose da veia central da retina) e tromboflebite venosa superficial.<sup>(92)</sup>

O raloxifeno não deve ser administrado concomitantemente com a colestiramina (ou outras resinas permutadoras de iões) porque este fármaco reduz significativamente a absorção

e o ciclo enterohepático do raloxifeno. A administração de ampicilina reduz as concentrações máximas de raloxifeno.<sup>(92)</sup>

- **Bazedoxifeno**

O bazedoxifeno é um fármaco pertencente à classe dos SERMs, tem um mecanismo de ação semelhante ao raloxifeno e, como este, está indicado no tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas com risco aumentado de fraturas. Foi demonstrada uma redução significativa na incidência das fraturas vertebrais contudo, a eficácia nas fraturas da anca não foi estabelecida. A dose recomendada é de um comprimido de 20 mg por dia, em qualquer altura do dia, independentemente da ingestão de alimentos.<sup>(95)</sup>

A eficácia do bazedoxifeno foi estabelecida num ensaio clínico, multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e com comparador ativo (raloxifeno). Verificou-se uma redução significativa na incidência de novas fraturas vertebrais após 3 anos de tratamento com bazedoxifeno 20 mg e raloxifeno 60 mg, comparativamente com o placebo. A redução na incidência de fraturas vertebrais foi semelhante nos grupos de tratamento com bazedoxifeno e raloxifeno (redução de 42% no risco relativo). O efeito terapêutico foi semelhante em ambos os grupos, quer apresentassem ou não fraturas vertebrais anteriores.<sup>(96)</sup>

No estudo de tratamento da osteoporose após 3 anos de tratamento, o bazedoxifeno 20 mg e o raloxifeno 60 mg reduziram significativamente o colesterol total sérico e o colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e aumentaram significativamente o colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL), comparativamente ao placebo. As médias da alteração percentual, a partir dos valores iniciais, do colesterol total, colesterol LDL e colesterol HDL com o bazedoxifeno 20 mg foram de -3,75%, -5,36% e 5,10%, respetivamente, e foram semelhantes ao observado com raloxifeno 60 mg. O efeito sobre os triglicéridos nos grupos que receberam bazedoxifeno 20 mg e raloxifeno 60 mg foi semelhante ao placebo.<sup>(95)</sup>

As suas contraindicações são semelhantes às do raloxifeno. As reações adversas mais frequentes relacionadas com o fármaco em estudos efetuados com distribuição aleatória e dupla ocultação foram os afrontamentos e os espasmos musculares (incluindo as câibras nas pernas). Outros efeitos adversos registados foram xerostomia, urticária, sonolência, edema periférico, trombose venosa profunda, tromboflebite superficial, trombose da veia da retina, embolia pulmonar, aumento dos triglicéridos séricos, aumento da alanina aminotransferase e aumento da aspartato aminotransferase. Não foram encontradas interações relevantes.<sup>(95)</sup>

## Calcitonina

A calcitonina é um péptido endógeno produzido a nível da tiroide que inibe a reabsorção óssea, através da inibição da atividade dos osteoclastos. A sua libertação é aumentada pela elevação dos níveis séricos de cálcio. Tem sido demonstrado que, em baixas concentrações, a calcitonina origina uma rápida alteração na estrutura do citoesqueleto dos osteoclastos ativos. Esta alteração torna os osteoclastos inativos mas não leva à sua apoptose. Contudo, origina uma diminuição na reabsorção óssea.<sup>(9)</sup>

- **Calcitonina de Salmão**

A calcitonina de salmão está indicada para o tratamento da osteoporose pós-menopausa estabelecida tendo em vista a redução do risco de fraturas vertebrais. Não foi demonstrada uma redução nas fraturas da anca. A posologia recomendada de calcitonina intranasal no tratamento da osteoporose pós-menopausa estabelecida é 200 UI uma vez por dia. O uso de calcitonina intranasal é recomendado em associação com uma adequada ingestão de cálcio e vitamina D. Recomenda-se a administração da solução para pulverização nasal alternadamente em cada narina.<sup>(97)</sup>

Num ensaio realizado durante 5 anos em 1255 mulheres pós-menopáusicas (estudo PROOF), a administração de 200 UI de calcitonina de salmão intranasal resultou numa redução de 33 % no risco relativo de desenvolvimento de fraturas vertebrais. O risco relativo de desenvolvimento de fraturas vertebrais, em todas as doentes tratadas com doses de 200 UI por dia foi de 0,67 (I.C.95%: 0,47-0,97) em comparação com o grupo placebo (tratado apenas com vitamina D e cálcio). Não foi demonstrada uma redução nas fraturas da anca.<sup>(98)</sup>

Em estudos farmacológicos, a calcitonina demonstrou possuir atividade analgésica em modelos animais. Na verdade o efeito analgésico da calcitonina na dor aguda provocada pelas fraturas vertebrais relacionadas com a osteoporose tem sido demonstrado em vários estudos.<sup>(99, 100)</sup>

Os efeitos indesejáveis observados mais frequentemente são reações locais como rinite (incluindo secura nasal, edema nasal, congestão nasal, espirros e rinite alérgica) e desconforto nasal (ex.: irritação nasal, odor nasal, exantema papular, parosmia, eritema da mucosa nasal, escoriação nasal). São efeitos geralmente ligeiros e raramente requerem a interrupção do tratamento. Outros efeitos adversos também observados frequentemente são: tonturas, cefaleias, disgeusia, rinite ulcerativa, sinusite, epistaxis, faringite, náuseas, diarreia, dor abdominal, dor musculoesquelética incluindo artralgia, rubor e fadiga.<sup>(97)</sup>

O uso concomitante de calcitonina e lítio pode levar a uma redução das concentrações plasmáticas de lítio. A dose de lítio pode necessitar de ser ajustada.<sup>(97)</sup>

- **Elcatonina**

A elcatonina é um análogo da calcitonina de enguia. Está disponível em solução para pulverização nasal e solução injetável. A elcatonina intranasal está indicada no tratamento de osteoporose pós-menopausa estabelecida, para reduzir o risco de fraturas vertebrais.<sup>(101)</sup> No caso da elcatonina injetável, as suas indicações englobam o tratamento da doença de Paget, da hipercalcemia maligna e a prevenção de perda de massa óssea aguda devido a imobilização repentina, como no caso de doentes com fraturas osteoporóticas recentes.<sup>(102)</sup>

A dose recomendada de elcatonina intranasal para o tratamento da osteoporose estabelecida pós-menopausa é de 80 UI uma vez por dia. Recomenda-se que a utilização de calcitonina intranasal seja acompanhada de uma ingestão adequada de cálcio e vitamina D. O tratamento deve ser administrado por longos períodos de tempo.

As reações adversas detetadas durante o tratamento com elcatonina são semelhantes às observadas no tratamento com calcitonina de salmão.<sup>(101)</sup>

### **Calcitonina – Restrições da utilização**

Recentemente, mais concretamente em Julho de 2012, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) concluiu que existe um ligeiro aumento do risco de cancro em utilizações prolongadas de medicamentos contendo calcitonina. Assim sendo, o Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da EMA recomenda apenas a utilização de medicamentos contendo calcitonina em tratamentos de curta duração nas seguintes situações: tratamento da doença de Paget, perda óssea aguda devido à imobilização súbita, e hipercalcemia causada por cancro. Tendo em consideração a eficácia limitada da calcitonina no tratamento da osteoporose pós-menopausa para a redução do risco de fraturas vertebrais, o CHMP concluiu que os benefícios dos medicamentos contendo calcitonina não superam os riscos para esta indicação. Tendo em conta que a formulação nasal está apenas indicada no tratamento da osteoporose, o CHMP recomenda que esta formulação seja retirada do mercado.<sup>(103)</sup>

### **Ranelato de Estrôncio**

O ranelato de estrôncio está indicado no tratamento da osteoporose na mulher pós-menopáusia para redução do risco de fraturas vertebrais e do colo do fémur. O seu

mecanismo de ação ainda é um pouco incerto, mas tem uma ação tanto no aumento da formação do osso com na diminuição da reabsorção óssea.<sup>(104)</sup> A dose recomendada é de 2 g, uma vez por dia, por via oral. A sua absorção é reduzida pelos alimentos, leite e produtos derivados, portanto deve ser administrado no intervalo das refeições. Devido à sua lenta absorção deve ser tomado à hora de deitar, preferencialmente pelo menos duas horas após a refeição.<sup>(105)</sup>

A eficácia clínica do ranelato de estrôncio foi demonstrada em dois estudos de fase III controlados com placebo: o estudo SOTI e o estudo TROPOS. Os resultados do primeiro estudo, realizado em 1649 mulheres pós-menopáusicas com osteoporose estabelecida e com uma média de idades de 70 anos, mostraram que o ranelato de estrôncio reduz o risco de novas fraturas vertebrais em 49% após um ano de tratamento e em 41% após 3 anos (RR=0,59; IC95% 0,48-0,73).<sup>(106)</sup>

O segundo estudo envolveu 5091 mulheres pós-menopáusicas com osteoporose e com idade média de 77 anos e os seus resultados demonstraram uma redução no risco relativo de todas as fraturas não vertebrais de 16% ( $p=0,04$ ) e de 19% ( $p=0,031$ ) para as fraturas de fragilidade *major* (anca, pulso, pélvis e sacro, costelas e esterno, clavícula e úmero), nos doentes tratados com ranelato de estrôncio, por comparação com o grupo controlo. Entre as mulheres com elevado risco de fratura da anca esta redução do RR para fratura da anca foi superior, cerca de 36% ( $p=0,046$ ).<sup>(107)</sup>

Nos estudos clínicos, as taxas de incidência global das reações adversas com o ranelato de estrôncio não diferiu do placebo, tendo sido normalmente transitórias e ligeiras. As reações mais frequentes foram a náusea, diarreia, alterações da consciência, cefaleia, perda de memória, tromboembolismo venoso (TEV), fezes pastosas, dermatite, eczema e aumento da creatina-fosfoquinase no sangue. Durante a experiência pós-comercialização foram notificados casos de estado confusional, hiperatividade brônquica, vômitos, dores abdominais, irritação da mucosa oral, aumento das transaminases, reações de hipersensibilidade cutânea e graves (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica), dor musculoesquelética, edema periférico e pirexia.<sup>(105)</sup>

O CHMP da EMA finalizou a revisão de segurança dos medicamentos Protelos e Osseor (ranelato de estrôncio) e concluiu que este medicamento não deve ser prescrito a doentes com TEV ou história de TEV, nem a doentes que estejam imobilizados temporária ou permanentemente. Os médicos devem reavaliar a necessidade de continuar com o tratamento de ranelato de estrôncio nos doentes com mais de 80 anos de idade e com risco de TEV.<sup>(108)</sup>



Como os catiões bivalentes formam complexos com as tetraciclina orais e quinolonas ao nível gastrointestinal, reduzindo a sua absorção, não é recomendado a administração simultânea de ranelato de estrôncio com estes medicamentos. Um estudo clínico de interação in vivo, demonstrou que a administração de hidróxidos de alumínio e magnésio duas horas antes ou em simultâneo com o ranelato de estrôncio causou uma ligeira diminuição na absorção deste último. Quando o antiácido é tomado duas horas após a toma do ranelato de estrôncio a absorção não é praticamente afetada. Não foram registadas mais interações relevantes.<sup>(105)</sup>

### Hormona Paratiroideia e Teriparatida

A hormona paratiroideia endógena de 84 aminoácidos (PTH) é o regulador primário do metabolismo do cálcio e do fosfato a nível ósseo e renal. A teriparatida é o fragmento (1-34) ativo da hormona paratiroideia humana endógena. Ações fisiológicas da PTH incluem a estimulação da formação óssea, através de uma ação direta sobre as células formadoras de osso (osteoblastos), aumentando indiretamente a absorção intestinal de cálcio, assim como, aumentando a reabsorção tubular de cálcio e excreção de fosfato pelo rim.<sup>(109)</sup>

- **Teriparatida**

A teriparatida, PTH (1-34), é uma sequência recombinante idêntica aos primeiros 34 aminoácidos do N-terminal da hormona paratiroideia endógena humana, que aumenta a DMO e melhora a microestrutura do osso.<sup>(11)</sup> É produzida na E. Coli, utilizando a tecnologia de ADN recombinante.<sup>(109)</sup>

Este fármaco está indicado no tratamento da osteoporose estabelecida em mulheres pós-menopáusicas e em homens com risco aumentado de fraturas. Em mulheres pós-menopáusicas foi demonstrada uma redução significativa na incidência de fraturas vertebrais e não-vertebrais, mas não em fraturas da anca. Apresenta também indicação para o tratamento da osteoporose associada a terapêutica glucocorticoide sistémica sustentada em mulheres e homens com risco aumentado de fraturas. A dose recomendada de teriparatida é de 20 microgramas, administrada uma vez por dia, por injeção subcutânea na coxa ou no abdómen. A duração máxima do tratamento com este fármaco deve ser de 24 meses. O período de tratamento de 24 meses com teriparatida não deve tornar a repetir-se durante a vida do doente.<sup>(109)</sup>

Um estudo clínico que envolveu 1637 mulheres pós-menopáusicas mostrou uma redução de 65% (RR=0,35; IC95% 0,22-0,55) no risco de novas fraturas vertebrais e de 53% (RR=0,47; IC95% 0,25-0,88) no risco de fraturas não vertebrais, com a dose de teriparatida 20 microgramas/dia, comparativamente com o grupo placebo. Não ficou demonstrada uma redução significativa na incidência de fraturas da anca.<sup>(110)</sup>

Nos estudos clínicos as reações adversas mais frequentemente notificadas em doentes tratados com teriparatida foram náuseas, dores nos membros, cefaleias e tonturas. Palpitações, anemia, ciática, síncope, vertigens, dispneia, vômitos, hérnia do hiato, refluxo gastro esofágico, aumento da sudorese, câibras, hipercolesterolemia, hipotensão, fadiga, dor torácica, astenia, reações ligeiras e transitórias nos locais da injeção (incluindo dor, edema, eritema, equimose localizada, prurido e hemorragia *minor* no local da injeção) e depressão, são também reações adversas que ocorrem frequentemente.<sup>(109)</sup>

A teriparatida está contraindicada em algumas situações, nomeadamente, gravidez e aleitamento, hipercalcemia pré-existente, compromisso renal grave, doenças ósseas metabólicas (incluindo hiperparatiroidismo e a Doença de Paget do osso) que não a osteoporose primária ou osteoporose induzida por glucocorticoides, aumentos inexplicáveis da fosfatase alcalina, prévia radioterapia do esqueleto externa ou por implante e doentes com neoplasias ósseas ou metástases ósseas devem ser excluídos do tratamento com teriparatida.<sup>(109)</sup>

Em relação a interações com outros medicamentos os estudos clínicos não revelaram nenhuma interação relevante. Contudo, casos esporádicos sugeriram que a hipercalcemia pode predispor os doentes para uma toxicidade aos digitálicos. Dado que a teriparatida aumenta transitoriamente o cálcio sérico, este fármaco deve ser utilizado com precaução em doentes a tomarem digitálicos.<sup>(109)</sup>

- **Hormona Paratiroideia**

A hormona paratiroideia humana recombinante que é idêntica ao polipéptido fisiológico de 84 aminoácidos de comprimento está também indicada para o tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas com elevado risco de fraturas. Demonstrou-se haver uma redução significativa da incidência de fraturas vertebrais, mas não da anca.<sup>(111)</sup>

A dose recomendada é de 100 microgramas de hormona paratiroideia, administrada uma vez ao dia em injeção subcutânea no abdómen. Os dados suportam um tratamento contínuo com hormona paratiroideia até 24 meses. Após tratamento os doentes podem ser tratados com um bisfosfonato para aumento adicional da densidade mineral óssea.<sup>(111)</sup>

A eficácia clínica foi demonstrada num estudo de fase III de 18 meses, em dupla ocultação e controlado com placebo sobre o efeito da hormona tiroideia sobre a incidência de fraturas em 2532 mulheres pós-menopáusicas osteoporóticas. As doentes no grupo de tratamento tiveram uma redução relativa do risco de novas fraturas vertebrais de 61% (RR=0.39; IC95% 0.22-0.69) ao mês 18 quando comparadas com as doentes do grupo de placebo.<sup>(112)</sup>

Este fármaco está contraindicado em doentes que tenham previamente sido sujeitos a radioterapia óssea, doentes com hipercalcemia pré-existente e outros distúrbios do metabolismo fosfo-cálcico, com doenças ósseas metabólicas para além da osteoporose primária (incluindo hiperparatireoidismo e doença de Paget dos ossos), com aumentos inexplicados da fosfatase alcalina específica dos ossos, com insuficiência renal grave e com insuficiência hepática grave.<sup>(111)</sup>

Estudos clínicos demonstraram que a reação adversa mais notificada foi hipercalcemia e hipercalcúria. A hipercalcemia foi transitória e foi notificada com mais frequência nos 3 primeiros meses de tratamento. Entre outros efeitos adversos frequentes encontram-se as náuseas, cefaleias, tonturas, palpitações, vômitos, obstipação, dispepsia, diarreia, câibras musculares, dor nas extremidades, lombalgias, eritema no local da injeção, fadiga e astenia.<sup>(111)</sup>

A hormona paratiroideia é um péptido natural que não é metabolizado pelas enzimas microssomáticas hepáticas metabolizadoras de fármacos (por ex. isoenzimas do citocromo P450) e também não as inibe. Além disso, a hormona paratiroideia não se liga às proteínas e possui um reduzido volume de distribuição. Por esta razão, não se espera uma interação com outros medicamentos e não foram realizados estudos específicos de interação medicamentosa. Não foi identificado um potencial para interação medicamentosa no programa clínico. A partir do conhecimento do mecanismo de ação, a utilização concomitante de hormona paratiroideia e glicosídeos cardíacos pode predispor os doentes a toxicidade digital caso ocorra hipercalcemia.<sup>(111)</sup>

## Denosumab

Denosumab é um anticorpo (IgG2) monoclonal humano que tem por alvo o RANKL, ao qual se liga com elevada afinidade e especificidade, prevenindo a ativação do seu recetor, RANK, na superfície de precursores dos osteoclastos e nos osteoclastos. A prevenção da interação entre RANKL/RANK inibe a formação, função e sobrevivência dos osteoclastos, reduzindo assim a reabsorção óssea no osso cortical e trabecular.<sup>(12, 113)</sup>

É um fármaco que está indicado para o tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa com um risco aumentado de fraturas, pois reduz significativamente o risco de fraturas vertebrais, não vertebrais e da anca. Para além disso está também aprovado para o tratamento da perda óssea associada à ablação hormonal em homens com cancro da próstata com um risco aumentado de fraturas. A dose recomendada de denosumab é de 60 mg administrados na forma de uma injeção subcutânea única, uma vez de 6 em 6 meses na coxa, no abdómen ou na face posterior do braço.<sup>(113)</sup>

Um grande ensaio clínico, que incluiu 7868 mulheres, demonstrou a eficácia anti fratura do denosumab. Neste ensaio, de 3 anos, o tratamento com denosumab, controlado por placebo resultou numa redução do risco de fraturas vertebrais em 68% (2,3% vs 7,2%;  $p < 0,001$ ), fraturas da anca em 40% (0,7% vs 1,2%;  $p = 0,04$ ) e de outras fraturas não vertebrais em 20% (6,5% vs 8,0%;  $p = 0,01$ ), em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose.<sup>(114)</sup>

Os doentes a receberem denosumab podem desenvolver infeções na pele (predominantemente celulite) levando a hospitalização. Foi notificada osteonecrose da mandíbula em doentes tratados com denosumab. A maior parte dos casos ocorreram em doentes com cancro, contudo, apesar de raros, alguns casos ocorreram em doentes a receberem denosumab numa dose de 60 mg a cada 6 meses, para a osteoporose. Os efeitos adversos mais frequentemente notificados durante os estudos clínicos são: infeção do trato urinário, infeção no ouvido, infeção do trato respiratório superior, diverticulite, celulite, ciática, cataratas, obstipação, exantema cutâneo, eczema, dor nas extremidades. Raramente foi também notificado hipocalcemia.<sup>(115)</sup>

Não foram realizados estudos de interação. Não existem dados clínicos sobre a administração concomitante de denosumab e de terapêutica hormonal de substituição (estrogénios), contudo o potencial de uma interação farmacodinâmica é considerado baixo.<sup>(113)</sup>

## Estudos Comparativos

Os tratamentos antirreabsorção para a osteoporose pós-menopausa têm sido extensivamente estudados, mas, devido ao volume de dados publicados e a falta de ensaios *head-to-head*, é difícil avaliar e comparar a sua eficácia clínica na redução de fraturas.<sup>(115)</sup> Apesar de escassos, existem alguns estudos publicados que comparam a eficácia e segurança de alguns fármacos aprovados para a osteoporose.

Em 2001 foi publicado um estudo que pretendia avaliar a segurança, tolerabilidade e eficácia na DMO, dor, qualidade de vida e risco de fratura vertebral de tratamentos com

calcitonina, ácido alendrónico e cálcio. Um total de 151 mulheres pós-menopáusicas com DMO da coluna lombar  $\leq -2DP$  foram aleatoriamente atribuídas a um de três grupos: 51 doentes receberam por via oral 10 mg de alendronato e 1000 mg de cálcio; 50 doentes receberam calcitonina de salmão intranasal 100 UI e cálcio 1000 mg; e 50 pacientes receberam apenas 1000 mg de cálcio, diariamente, durante um ano. Foram observados aumentos significativos na DMO, e melhoras na dor e qualidade de vida tanto para o grupo do alendronato como da calcitonina, mas não no grupo de cálcio. A incidência de novas fraturas vertebrais foi de 31,58% no grupo do alendronato, 37,5% no grupo da calcitonina, e 40% no grupo do cálcio, contudo não houve diferenças estatisticamente significativas.<sup>(116)</sup> Outro estudo de comparação entre o ácido alendrónico e a calcitonina, realizado em 299 mulheres pós-menopáusicas com osteoporose demonstrou que o tratamento de 12 meses com alendronato 10 mg/dia produziu aumentos maiores na DMO do colo do fémur (2,78% vs 0,58%;  $p < 0,001$ ) e da coluna (5,16% vs. 1,18%;  $p < 0,001$ ) e uma maior redução na remodelação óssea do que a calcitonina intranasal 200 UI/dia.<sup>(117)</sup>

Um ensaio clínico multicêntrico, que envolveu 487 mulheres pós-menopáusicas, publicado em 2004, comparou a eficácia do tratamento com ácido alendrónico 70mg/semana e do raloxifeno 6 mg/dia. Os resultados obtidos demonstraram que, aos 12 meses, houve um maior aumento da DMO na coluna vertebral e na anca com o ácido alendrónico do que com o raloxifeno. Observou-se um aumento de 4,8% na DMO da coluna com o ácido alendrónico vs 2,2% com raloxifeno ( $p < 0,001$ ); O aumento na DMO da anca com o ácido alendrónico foi de 2,3% vs 0,8% com raloxifeno ( $p < 0,001$ ). A redução nos marcadores de remodelação óssea foi significativamente maior com o ácido alendrónico do que com o raloxifeno.<sup>(118)</sup> Estes resultados, relativamente à maior eficácia do alendronato comparativamente com o raloxifeno, foram também confirmados por um estudo publicado em 2008. Este estudo demonstrou também os efeitos benéficos do raloxifeno a nível do perfil lipídico de mulheres idosas com osteoporose.<sup>(119)</sup>

Em 2006, foi também publicado um estudo de comparação entre o ácido alendrónico e o risedronato. Este estudo envolveu 1053 mulheres pós-menopáusicas, e concluiu que as doentes que receberam ácido alendrónico 70 mg/semana apresentaram maiores ganhos em DMO e maiores reduções nos marcadores de remodelação óssea, comparativamente com as doentes que receberam risedronato 35 mg/semana, após 24 meses de tratamento. Neste estudo não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na tolerabilidade gastrointestinal superior.<sup>(120)</sup>

## Farmacoepidemiologia

Em relação ao consumo de medicamentos que atuam no osso e no metabolismo do cálcio (MAOMC) em Portugal verificou-se, entre os anos de 2003 e 2007, um aumento significativo do consumo (68,3%) e da despesa (41,7%) dos mesmos. Este crescimento acentuado verificou-se igualmente noutros países europeus, sendo os bifosfonatos os que mais contribuíram para este aumento, sendo a opção terapêutica mais utilizada, representando 62,3% da utilização de MAOMC, no 1.º quadrimestre de 2007 (Figura 3).<sup>(121)</sup>

De salientar igualmente o crescimento do ranelato de estrôncio, que apesar de só apresentar consumos a partir do 4º trimestre de 2006, em 2007 era responsável por 7,7% do crescimento na utilização deste grupo de medicamentos.<sup>(121)</sup>

O consumo das calcitoninas diminuiu cerca de 34,2%, entre o 1º quadrimestre de 2003 e o 1º quadrimestre de 2007, sendo a opção terapêutica menos utilizada (2,0% da utilização de MAOMC, no 1.º quadrimestre de 2007). Este decréscimo na utilização reflete a menor eficácia das calcitoninas relativamente aos bifosfonatos e ao raloxifeno na prática clínica, estando a sua utilização limitada a casos em que os outros fármacos disponíveis estejam contraindicados.<sup>(121)</sup>

No período em análise, as associações de cálcio e vitamina D apresentaram apenas um ligeiro crescimento, quando comparado com o total do grupo, não obstante as recomendações para a utilização destes fármacos. Em comparação com os padrões de utilização existentes nos outros países, existe uma menor preponderância da utilização de cálcio isolado ou em associação com a vitamina D, relativamente aos restantes fármacos.<sup>(121)</sup>

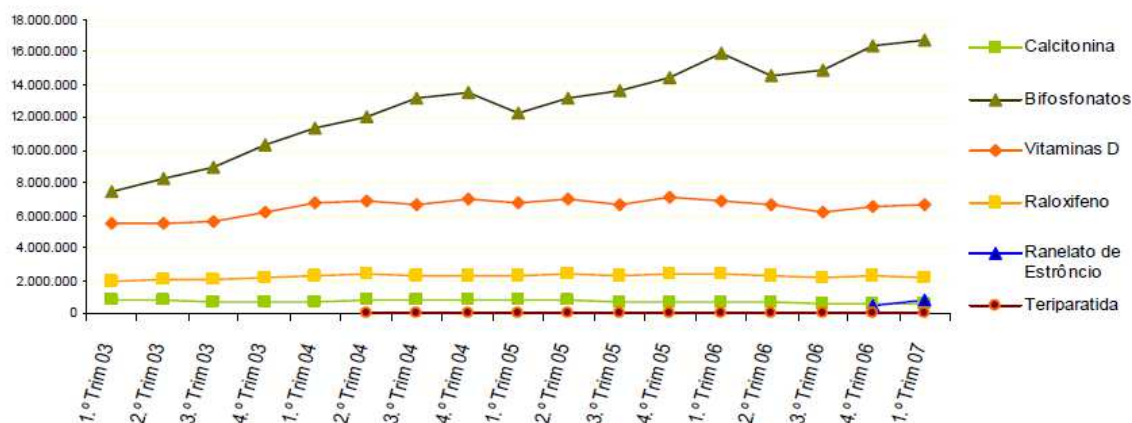


Figura 3 - Evolução da Utilização Trimestral dos MAOMC (DDD)

(Fonte: Prevenção e Tratamento da Osteoporose: Evolução da Utilização e Despesa em Medicamentos em Portugal Continental entre 2003 e 2007 – Informed)

Analisando em particular a classe dos bifosfonatos, o ácido alendrónico isolado tem sido o líder de mercado nesta classe terapêutica (Figura 4). No entanto, no ano de 2005, observou-se uma estabilização no consumo, e a partir de 2006 a tendência tem sido de decréscimo, apesar da introdução dos medicamentos genéricos desta substância. Paralelamente ao decréscimo do ácido alendrónico tem sido observado o aumento exponencial do consumo de ácido alendrónico + colecalciferol. Esta associação, que foi comparticipada em Março de 2006, atingiu 35% da quota de mercado na classe dos bifosfonatos, enquanto o ácido alendrónico isolado passou de uma quota de 87% no 1º trimestre de 2003 para 40% no 1º trimestre de 2007.<sup>(121)</sup>

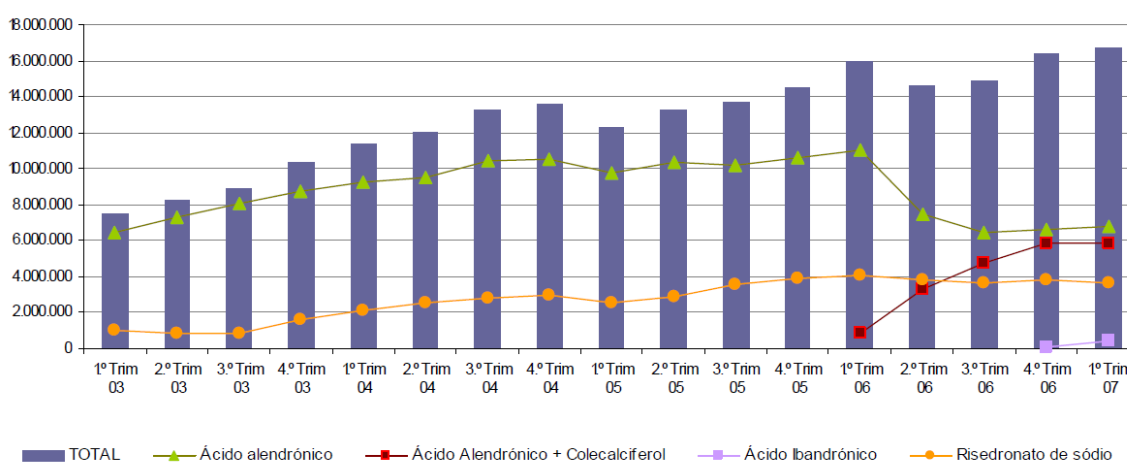


Figura 4 - Evolução da utilização (DDD) de Bifosfonatos

(Fonte: Prevenção e Tratamento da Osteoporose: Evolução da Utilização e Despesa em Medicamentos em Portugal Continental entre 2003 e 2007 – Infarmed)

## Orientações para o Tratamento da Osteoporose

A osteoporose e as fraturas de fragilidade são consideradas um problema de saúde a nível mundial. Contudo este problema não deve ser tratado de igual maneira independentemente da região pois existe uma grande variação da sua magnitude. Assim, verifica-se uma grande variação regional no que diz respeito ao tratamento da osteoporose e é impossível aplicar um único conjunto de recomendações a todos os países. Consequentemente, vários países têm vindo a desenvolver as suas próprias maneiras de abordar esta doença, criando guias de prática clínica tanto para o diagnóstico como para o tratamento da osteoporose.<sup>(24, 122)</sup>

## Nível Mundial

As *guidelines* internacionais no geral concordam que os fármacos que têm demonstrado uma diminuição no risco de ocorrência de fraturas vertebrais, não vertebrais e da anca devem ser usados preferencialmente em relação aos que demonstraram apenas eficácia na redução de fraturas vertebrais. Este é o caso dos bifosfonatos ácido alendrónico, risedronato e ácido zoledrónico, assim como do denosumab e ranelato de estrôncio. Estes agentes farmacoterapêuticos são então considerados opções razoáveis para o tratamento de 1ª linha da osteoporose, particularmente em doentes que têm um risco elevado de fratura da anca.<sup>(63)</sup>

- **National Osteoporosis Foundation: Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis**

Segundo a NOF existem diversas intervenções que permitem reduzir o risco de fraturas e que devem ser recomendadas para a população em geral. Estas incluem uma ingestão adequada de cálcio e vitamina D, a prática ao longo da vida de exercícios de fortalecimento muscular e suporte de peso, evitar o consumo de tabaco, a identificação e tratamento do alcoolismo e tratamento de outros fatores de risco para fratura, tais como a deficiência de visão.<sup>(123)</sup>

De acordo com estas orientações as pessoas que devem ser tratadas incluem mulheres pós-menopáusicas e homens com 50 anos ou mais que apresentem:

- Fratura vertebral ou da anca;
- Outras fraturas prévias e baixa DMO (índice T entre -1 e -2,5 medido no colo do fémur, anca total ou coluna vertebral);
- DMO com um índice T < -2,5 medido no colo do fémur, anca total ou coluna vertebral, depois de avaliação apropriada para excluir causas de osteoporose secundária;
- Baixa DMO (índice T entre -1 e -2,5 medido no colo do fémur, anca total ou coluna vertebral) e causas secundárias associadas com um elevado risco de fratura (como por exemplo uso de glucocorticoides ou imobilização total);
- Baixa DMO (índice T entre -1 e -2,5 medido no colo do fémur, anca total ou coluna vertebral) e uma probabilidade a 10 anos de vir a sofrer de uma fratura da anca superior ou igual a 3% ou uma probabilidade a 10 anos de vir a sofrer qualquer outra fratura maior relacionada com a osteoporose superior ou igual a 20%, de acordo com o algoritmo da OMS.

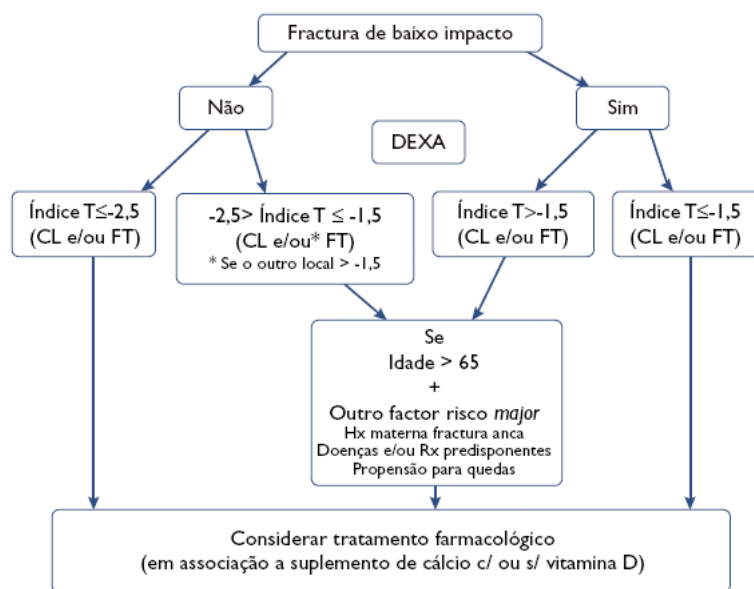


As decisões de tratamento devem ser baseadas em informações clínicas, bem como a nos limiares de intervenção.<sup>(123)</sup>

## Portugal

De acordo com as Recomendações para o Diagnóstico e Terapêutica da Osteoporose, emitidas pela Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR) e Sociedade Portuguesa de Doenças Ósseas Metabólicas (SPDOM), o objetivo central da intervenção farmacológica (Figura 5) é a prevenção das fraturas. A abordagem correta da osteoporose inclui medidas não farmacológicas, já referidas, e medidas farmacológicas. Existem atualmente vários fármacos disponíveis que diminuem de forma significativa o risco de fraturas. Os indivíduos que apresentam uma história de fragilidade (mesmo que a DEXA revele apenas osteopenia) ou a quem tenha sido detetado um índice  $T$  inferior a -2.5 desvios-padrão, têm indicação para fazer tratamento farmacológico. A osteopenia sem fratura, mas com fatores de risco major (Ex. propensão para quedas, menopausa precoce, historia familiar), pode justificar uma atuação farmacológica idêntica à do tratamento da osteoporose, particularmente em indivíduos com mais de 65 anos (Figura 5).<sup>(15)</sup>

### Tratamento Farmacológico – OPPM



**Figura 5 - Tratamento farmacológico da osteoporose pós-menopausa**

(Fonte: Recomendações para o diagnóstico e terapêutica da osteoporose)

Como referido anteriormente, existem atualmente vários fármacos disponíveis que diminuem de forma significativa o risco de fraturas. Segundo a SPR e SPDOM os suplementos

de cálcio devem constituir uma terapêutica da osteoporose de 1ª linha por duas razões principais: os estudos controlados e aleatorizados que demonstraram a eficácia dos fármacos antiosteoporóticos foram realizados com suplementos diários de cálcio e o aporte de cálcio na alimentação da população portuguesa é frequentemente insuficiente. Os suplementos de vitamina D, sobretudo em indivíduos idosos e/ou com baixa exposição solar, também devem ser considerados.<sup>(15)</sup>

Os bifosfonatos orais, pela eficácia demonstrada, são considerados terapêutica de 1ª linha na osteoporose. A terapêutica hormonal de substituição não deve ser considerada terapêutica de 1ª linha no tratamento da osteoporose pós-menopausa, sendo apenas justificada no caso de existirem efeitos benéficos extraesqueléticos. A utilização da calcitonina, por ser um fármaco menos eficaz do que os outros disponíveis, está limitada a casos em que ocorra toxicidade, intolerância ou contra-indicação para outros fármacos mais eficazes. Pode ser útil em períodos agudos pós-fratura, que cursam com dor óssea, pois está demonstrada o seu efeito antiálgico. O raloxifeno demonstrou eficácia na prevenção de fraturas vertebrais, mas não em localizações não vertebrais. Para além disso apresenta efeitos benéficos extraósseos que, individualmente, podem ser considerados na escolha da terapêutica. O ranelato de estrôncio pode também ser considerado uma alternativa. A teriparatida está indicada nos casos de osteoporose com fratura vertebral grave ou quando existe intolerância/falência dos outros fármacos, não devendo ser usada por mais de 18 meses. No que diz respeito à osteoporose masculina, as terapêuticas atualmente mais utilizadas são: os bifosfonatos, com ou sem suplementos de cálcio e/ou vitamina D, e a reposição androgénica se houver hipogonadismo.<sup>(15)</sup>

## Espanha

- **Guía da Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)**

Esta guia estabelece algoritmos de recomendações terapêuticas, feitos com base na evidência científica que os diferentes tratamentos têm demonstrado, nas distintas situações clínicas que os doentes podem apresentar.<sup>(14)</sup>

### a) Osteoporose pós-menopausa

Perante uma situação de risco de fratura elevado (por exemplo presença de duas fraturas vertebrais prévias), recomenda-se começar a terapêutica com teriparatida. Se a doente não corresponde ao perfil anterior, deve-se considerar a possibilidade de se tratar de

um caso com risco de fratura da anca baixo (densitometria da anca com valores acima da osteoporose, índice T < -2,5 DP), que por motivos de idade pode beneficiar particularmente de um fármaco que protege contra o desenvolvimento do cancro de mama. Justifica-se então a administração de raloxifeno. Para as mulheres que não correspondem a nenhum dos perfis descritos anteriormente (a maioria), considera-se que o adequado é utilizar alendronato ou risedronato, pois demonstraram ser fármacos capazes de diminuir a incidência tanto de fraturas vertebrais como não vertebrais e da anca, são administrados de forma cómoda (uma vez por semana), e se forem utilizados corretamente os seus efeitos secundários são escassos. Isto faz com que estes bifosfonatos sejam o que é designado por esta guia como tratamento *standard* (Figura 6).

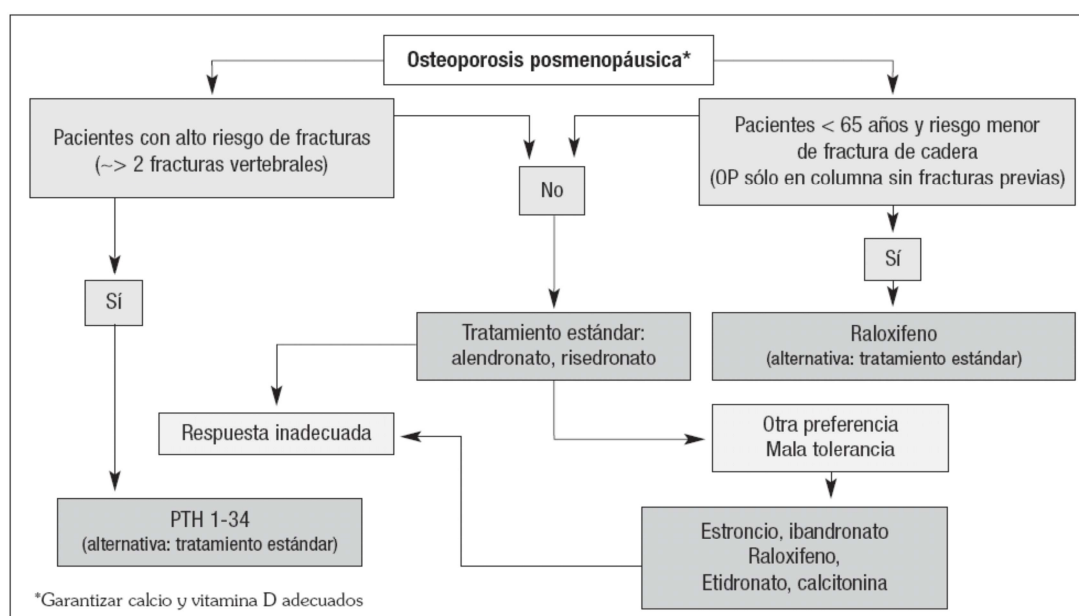


Figura 6 - Algoritmo de decisão clínica para osteoporose pós-menopausa

(Fonte: Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón)

É igualmente proposto a utilização de outras possibilidades de terapêutica:

- Quando se considera que a resposta ao tratamento *standard* não está a ser adequada recomenda-se tratar com teriparatida;
- Quando existem outras razões para não utilizar o tratamento *standard* (má tolerância, preferência pessoal, etc.) pode considerar-se como alternativas outros fármacos, nomeadamente, ácido ibandronico, calcitonina, ranelato de estrôncio, etc.<sup>(14)</sup>

#### b) Osteoporose induzida por glucocorticoides (GC)

O alendronato e risedronato são eficazes na prevenção da fratura osteoporótica nos doentes tratados com glucocorticoides e constituem os fármacos de eleição. Juntamente com

os bifosfonatos deve-se administrar cálcio e vitamina D. Aconselha-se a prevenção primária da osteoporose induzida por GC em pessoas tratadas com doses de 7,5 mg ou mais de prednisolona por dia (ou dose equivalente de outro corticosteroide), quando se espera que essa medicação seja mantida por 3 ou mais meses e quando se verifica uma das seguintes situações: idade superior a 65 anos ou índice T < -1,5. <sup>(14)</sup>

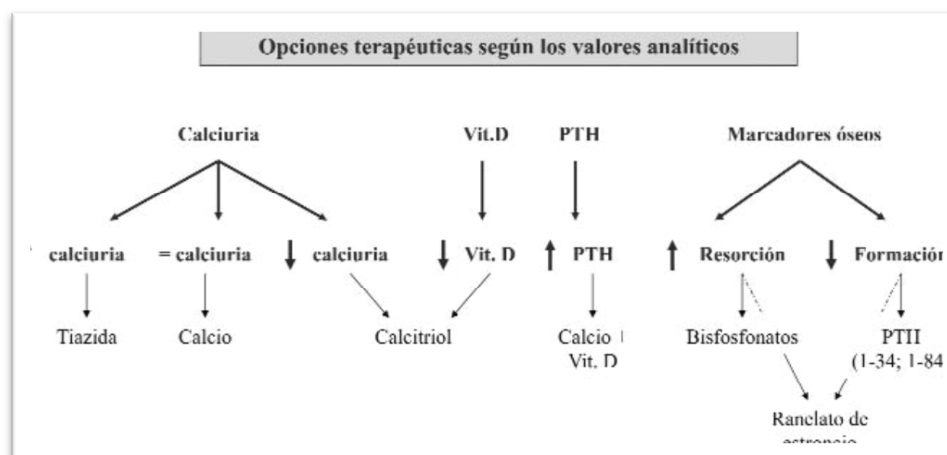
### c) Osteoporose no homem

Os fármacos de eleição para o tratamento da osteoporose no homem são o alendronato e o risedronato. É também recomendado a administração de cálcio e vitamina D. Em casos de osteoporose grave com alto risco de fratura, ou se existir intolerância ou contraindicação ao tratamento com bifosfonatos pode considerar-se o tratamento com teriparatida. Se por alguma razão não se puder administrar alendronato ou teriparatida, a terapêutica com etidronato ou calcitonina pode ser uma alternativa. <sup>(14)</sup>

- **Grupo de Estudio e Investigacion de la Osteoporosis (GEIO) de la Sociedad Espanola de Cirugia Ortopedica y Traumatologia (SECOT)**

Segundo o GEIO para instaurar uma terapêutica adequada ao tratamento da osteoporose deve-se ter presente: <sup>(36)</sup>

- A gravidade da osteoporose: não deve ser um conceito rígido mas sim resultante da combinação de diversos fatores, nomeadamente, os valores de risco obtidos, a presença ou não de fraturas, o seu número e localização, a idade e o género do doente;
- Dados laboratoriais, fundamentalmente, valores de cálcio no sangue e na urina de 24 horas, valores da bioquímica da remodelação óssea, da PTH e vitamina D; (Figura 7)



**Figura 7 - Algoritmo de tratamento segundo os valores analíticos**  
(Fonte: Guía de Práctica Clínica: Osteoporosis)

- c) Opcionalmente o valor da DMO;
- d) A eficácia antifratura dos fármacos disponíveis para o tratamento da osteoporose (Tabela 6);
- e) A terapêutica com fármacos antirreabsortivos ou osteoformadores deve ser acompanhada pela prescrição de cálcio e vitamina D;
- f) Antes de recomendar um tratamento farmacológico deve-se insistir na prevenção e na fomentação de hábitos saudáveis.

**Tabela 6- Eficácia antifratura dos fármacos disponíveis para o tratamento da osteoporose**

(Fonte: Guía de Práctica Clínica: Osteoporosis)

	Efecto antifractura vertebral		Efecto antifractura de cadera	
	Osteoporosis	Osteoporosis establecida <sup>1</sup>	Osteoporosis	Osteoporosis establecida <sup>1</sup>
Terapia hormonal sustitutiva	+	+	+	+
Raloxifeno	+	+	-	-
Alendronato	+	+	-	+ <sup>2</sup>
Risedronato	+	+	-	+ <sup>2</sup>
Ibandronato	-	+	-	+ <sup>3</sup>
Zoledronato	+	+	-	- (+) <sup>4</sup>
Teriparatide y PTH 1-84	-	+	-	+
Ranelato de estroncio	+	+	+ <sup>2</sup>	+ <sup>2</sup>

1. Osteoporosis con fractura vertebral previa

2. Incluyendo la cadera

3. Análisis post-hoc

4. Pacientes con y sin fractura vertebral prevalente

+ Fármaco eficaz - No hay evidencias de eficacia

## Rede de Investigação Baseada na Prática (Practice Base Research Network - PBRN)

A Agência para a Investigação e Qualidade em Saúde (AHRQ), dos EUA, define PBRN como um conjunto de locais de ambulatório, destinadas principalmente para os cuidados de saúde primários, com a missão de investigar questões relacionadas com a prática clínica na comunidade e com o objetivo de melhorar a qualidade dos cuidados prestados. Este tipo de investigação estabelece a ligação entre profissionais de cuidados de saúde e investigadores com experiência em investigação em clínica e serviços de saúde. <sup>(124)</sup>

Existem muitas aplicações para a investigação baseada na prática, incluindo metas para (1) melhorar as normas aplicadas à prática clínica, (2) melhorar a capacidade do sistema de saúde para fornecer acesso e prestar cuidados de saúde de alta qualidade, (3) treinar

futuros profissionais e cientistas neste domínio, e (4) fornecer aos decisores políticos ferramentas e consultoria especializada para avaliar o impacto de mudanças nos resultados em saúde, qualidade, acesso, custo e utilização de serviços de saúde, particularmente em áreas relacionadas com o processo de uso do medicamento. Além disso, o resultado da pesquisa baseado na prática, pode ser usado como uma voz para promover a prática da farmácia e o seu importante papel no sistema de cuidados de saúde.<sup>(125)</sup>

### Rede de investigação baseada na prática AIPaFaC

Em Espanha, mais concretamente na província de Badajoz, com o objetivo de promover a implementação do acompanhamento farmacoterapêutico nas farmácias, em 2006, iniciou-se um novo projeto de investigação que envolveu a criação de uma PBRN. Esta PBRN chamada AIPaFaC (Atención Integral a Pacientes de Farmacias Comunitarias) tinha como missão analisar os processos que se vinham a fazer habitualmente numa farmácia comunitária e extrair a partir deles as informações úteis para a prestação de qualquer tipo de serviço clínico farmacêutico. Obviamente, o acompanhamento farmacêutico é um deles, mas desde o início se identificaram oportunidades de melhoria de outros serviços, que a legislação espanhola reconhece como potenciais deveres do farmacêutico, nomeadamente, a dispensa de medicamentos, a participação no Sistema de Farmacovigilância, a prevenção de erros relacionados com a dispensa e prescrição, a gestão de alergias medicamentosas, entre outros.<sup>(126)</sup>

A filosofia de partida da AIPaFaC consistia em aproveitar a informação existente em um ecrã de vendas de qualquer aplicação informática de uma farmácia. Deste modo iria-se resolver o problema da volatilidade que teria a enorme quantidade de informação tratada no balcão de uma farmácia durante a dispensa. Na prática, este processo consiste no registo de dispensas em historiais farmacoterapêuticos personalizadas para cada utente, uma prática já comum em muitos outros países.<sup>(127)</sup>

O primeiro benefício deste registo foi a deteção sistemática de erros de prescrição e dispensa, já que a aplicação informática exige a confirmação de cada novo medicamento que se pretende introduzir no perfil de um doente. A manutenção do historial farmacoterapêutico de um doente constitui um segundo benefício. Desta forma pode-se realizar rapidamente um relatório de toda a medicação que o doente fez durante um certo período de tempo, o que pode resultar em informação muito útil na visita do doente a um médico especialista. Para além disso este historial pode utilizar-se para estimar com bastante precisão a aderência do

doente a um tratamento, sendo também muito útil para a realização de farmacovigilância ativa.<sup>(126, 127)</sup>

Esta aplicação para além de manter o historial farmacoterapêutico de um doente, mantém também o perfil farmacoterapêutico atual do doente. Isto constitui uma grande vantagem no que diz respeito à implementação do acompanhamento farmacoterapêutico pois reduz significativamente o tempo de entrevista ao doente, facilita o seu processo de registo, e permite ao farmacêutico de um modo quase imediato a realização de uma avaliação dos resultados clínicos negativos, requerendo para isso muito pouca informação adicional.<sup>(126, 127)</sup>

Um sistema informatizado como este atua também como facilitador em outras áreas da prática farmacêutica, nomeadamente a notificação de suspeitas de reações adversas. Na realidade a sua implementação têm demonstrado um aumento da quantidade e qualidade destas notificações por parte das farmácias comunitárias.<sup>(126, 127)</sup>

A informação registada no módulo AIPaFaC permite também a realização de estudos farmacoepidemiológicos, como a identificação de padrões de prescrição ou a identificação do cumprimento das guias de prática clínica.<sup>(126)</sup>

Os membros pertencentes a rede AIPaFaC são farmacêuticos inscritos no Colégio de Farmacêuticos da província de Badajoz, o equivalente à Secção Regional da Ordem dos Farmacêuticos. Para além disso, exercem a sua atividade profissional em farmácias comunitárias onde se realiza acompanhamento farmacoterapêutico e que aceitaram ser coordenados pelo Centro de Informação de Medicamentos (CIM) do Colégio de Farmacêuticos de Badajoz.<sup>(126)</sup>

## Objetivos

### Objetivo Geral

Caracterizar o padrão de utilização dos fármacos usados na prevenção e tratamento da osteoporose nos utentes habituais das farmácias pertencentes à rede AIPaFaC e avaliar a possível associação entre esse padrão e fatores relativos a comorbilidades e medicação concomitante.

### Objetivos Específicos

- Descrever o perfil de consumo de medicamentos usados na prevenção e tratamento da osteoporose;
- Caracterizar os doentes com osteoporose e que utilizam fármacos antiosteoporóticos (características sociodemográficas, comorbilidades, medicação concomitante);
- Identificar fatores, relativos a comorbilidades e medicação concomitante, possivelmente associados à osteoporose;
- Identificar fatores, relativos a comorbilidades e medicação concomitante, possivelmente associados à utilização de fármacos antiosteoporóticos;
- Estimar a prevalência da osteoporose e do seu tratamento nas vilas que possuem uma única farmácia.



## Métodos

### Desenho do Estudo

Foi realizado um estudo epidemiológico observacional, descritivo, com desenho transversal (data dos dados – 01/06/2012).

### População

A população estudada compreendeu os utentes das farmácias pertencentes a rede AIPaFaC. Esta rede é constituída por várias farmácias da Comunidade Autónoma da Extremadura de Espanha, mais concretamente da província de Badajoz (Figura 8). Com uma superfície de 21.766 km<sup>2</sup>, Badajoz é a província mais extensa de Espanha e tem um total de 164 municípios e de 389 farmácias comunitárias. O *Instituto Nacional de Estadística* de Espanha estima que em 2011 a população da Província de Badajoz era de 693.921 habitantes, dos quais 344.291 (49,6%) eram homens.<sup>(128)</sup>



Figura 8 -Província de Badajoz

Neste estudo trabalhou-se com os dados de 20 farmácias pertencentes à rede AIPaFaC, o que constitui cerca de 5% das farmácias existentes na província de Badajoz. Na Tabela 7 estão representadas as farmácias participantes no estudo e a sua respetiva localização. Algumas destas farmácias eram farmácias únicas na vila e foram também caracterizadas quanto ao nº de habitantes (mulheres e homens) (Tabela 8).

Como se pretendia estudar os utentes habituais das farmácias, excluiu-se os dados relativos aos doentes que não visitaram a farmácia nos últimos 60 dias, partindo do pressuposto que 60 dias seria o tempo médio que um doente crónico precisa para voltar à farmácia e adquirir nova medicação. Na realidade, em Badajoz já existe prescrição eletrónica e assim cada vez que o utente vai à farmácia o sistema só disponibiliza medicação para um mês

de tratamento. Daqui para a frente a utilização do termo “utentes habituais” dirá respeito aos utentes com registo de visitas à farmácia nos últimos 60 dias.

**Tabela 7 - Caracterização das farmácias**

Farmácia	Localização
4	Alange
7	Alconchel
23	Badajoz (Cidade)
33	Badajoz (Cidade)
50	Badajoz (Cidade)
99	Guareña
107	Higuera la Real
109	Hornachos
135	Montijo
190	Villalba de los Barros
214	Nogales
226	Guadiana del Caudillo
228	Badajoz (Cidade)
253	Puebla de Obando
257	Badajoz (Cidade)
274	Badajoz (Cidade)
312	Badajoz (Cidade)
346	Badajoz (Cidade)
354	Valverde de Leganes
387	Badajoz (Cidade)

**Tabela 8 - Caracterização do nº de habitantes das vilas onde existe apenas uma farmácia**

Fonte: INE - Cifras de población resultantes de la Revisión del Padrón municipal a 1 de enero de 2011

Vila	Farmácia	Nº total de habitantes	Nº de mulheres	Nº de homens
Alange	4	1994	975	1019
Alconchel	7	1894	952	942
Nogales	214	719	365	354
Guadiana del Caudillo	226	2530	1272	1258
Puebla de Obando	253	1945	969	976

## Recolha e Tratamento da Informação

A recolha da informação foi feita a partir de uma base de dados de investigação que continha a informação relativa a todos os utentes de 20 farmácias pertencentes à rede AIPaFaC, desde o ano de 2006. Esta base de dados compila alguma informação recolhida durante o atendimento a um utente da farmácia, nomeadamente, algumas características socio demográficas (sexo e idade), os medicamentos que o utente toma e os problemas de saúde que o utente apresenta. Em relação ao sexo e idade, esta informação é recolhida através da leitura informática do cartão de saúde do utente. A informação relativa aos

medicamentos inclui o seu objetivo terapêutico, nome comercial, substâncias ativas que contem, classificação ATC, forma farmacêutica e data de início do tratamento. Quando um utente avia uma receita, o medicamento em causa é gravado no perfil do doente. Se após 60 dias o utente não volta a comprar o medicamento em causa, o sistema coloca uma data de fim e o medicamento fica no historial do doente mas deixa de fazer parte da medicação atual. No que diz respeito aos problemas de saúde estes são extrapolados através do consumo de medicamentos, ou seja, através da indicação principal de cada fármaco que o utente toma. Este parâmetro pode ser confirmado com o doente e alterado pelo farmacêutico mas não é registado mediante o autorrelato deste. Quando esta alteração acontece, normalmente é feita após uma entrevista de acompanhamento farmacoterapêutico com o utente, onde o farmacêutico tem acesso a alguma informação adicional. O sistema classifica as doenças em agudas e crónicas. Assim, quando o utente compra um medicamento cuja indicação principal é uma doença considerada aguda, o próprio sistema elimina esta doença do perfil do doente ao fim de algum tempo. No caso de doenças crónicas, mesmo que o doente deixe de comprar a medicação respetiva, estas ficam registadas no seu perfil para sempre, a não ser que sejam retiradas manualmente. Por exemplo, se um utente compra uma vez um medicamento antiosteoporótico, fica registado no seu perfil que tem osteoporose como problema de saúde, pois é considerada uma doença crónica. As variáveis presentes na base de dados utilizada encontram-se caracterizadas na Tabela 9.

Tabela 9 - Caracterização das variáveis presentes na base de dados

Variável		Tipo	Domínio
Idade		Quantitativa Discreta	Em anos
Sexo		Qualitativa Nominal	Feminino/Masculino
Problemas de Saúde		Qualitativa Nominal	Codificação da base de dados Bot-Plus (Base de Datos del Conocimiento Sanitario – Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España)
Medicamentos	Objetivo Terapêutico	Qualitativa Nominal	Utilização principal do medicamento
	Nome	Qualitativa Nominal	Nome Comercial
	Data Início	Quantitativa Discreta	DD-MM-AAAA
	Grupo ATC	Qualitativa Nominal	Classificação Anatómica, Terapêutica e Química (ATC) da OMS (nível 3);
	Princípios Activos	Qualitativa Nominal	Codificação da base de dados Bot-Plus;
	Forma farmacêutica	Qualitativa Nominal	Codificação da base de dados Bot-Plus;

Com base na informação contida nesta base de dados foi construído um ficheiro em Excel com a informação de interesse para este estudo, codificada de modo a permitir a sua exportação para o programa SPSS e o seu tratamento estatístico. Foram então criadas novas variáveis que estão representadas na Tabela 10.

**Tabela 10 -Operacionalização de variáveis**

Notação	Variável	Tipo	Dominio
Farma	Número de Farmácia	Qualitativa Nominal	Código farmácia
unica	Farmácia única na vila	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
sexo	Sexo	Qualitativa Nominal	1 - Masculino 2 - Feminino 9 - <i>Missing value</i>
edad	Idade	Quantitativa Discreta	Anos
visitas60	Nº visitas nos últimos 60 dias	Quantitativa Discreta	
PSact	Nº problemas saúde atuais	Quantitativa Discreta	
MTOSact	Nº medicamentos atuais	Quantitativa Discreta	
osteoporis	Tem osteoporose como problema de saúde?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
TTO_num	Nº medicamentos antiosteoporóticos	Quantitativa Discreta	
TTO_cat	Tem tratamento antiosteoporótico?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
etidron	Utiliza etidronato?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
alendr	Utiliza alendronato?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
ibandron	Utiliza ibandronato?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
risedro	Utiliza risedronato?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
zoledro	Utiliza zoledronato?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
ranelato	Utiliza ranelato de estrôncio?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
denosu	Utiliza denosumab?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
raloxi	Utiliza raloxifeno?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim

Notação	Variável	Tipo	Dominio
bazedox	Utiliza bazedoxifeno?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
calcitonina	Utiliza calcitonina?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
elcatonin	Utiliza elcatonina?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
teripar	Utiliza teriparatida?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
paratorm	Utiliza PTH?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
calcio	Utiliza cálcio?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
colecalfif	Utiliza colecalciferol?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
TTO_calcio	Suplementa o tratamento antiosteoporótico com cálcio?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
TTO_vit	Suplementa o tratamento antiosteoporótico com colecalciferol?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
TTO_calcio_vit	Suplementa o tratamento antiosteoporótico com cálcio e com colecalciferol?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
H02AB	Utiliza H02AB?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
N03A	Utiliza N03A?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
L04AD	Utiliza L04AD?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
metotrex	Utiliza metotrexato?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
B01AA	Utiliza B01AA?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
N05AN	Utiliza N05AN?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
antiacid	Utiliza antiácidos com alumínio?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
aromas	Utiliza inibidores da aromatase?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
N06AB	Utiliza N06AB?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
A02BC	Utiliza A02BC?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
Dor	Sofre de Dor?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
HTA	Sofre de Hipertensão arterial?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim

Notação	Variável	Tipo	Dominio
Dislipe	Sofre de Dislipidemia?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
Diabetes	Sofre de Diabetes?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
asma	Sofre de Asma/DPOC?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
azia	Sofre de hiperacidez/ulcera gástrica/duodenal?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
depre	Sofre de Depressão?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
tromboe	Sofre de Risco de Tromboembolismo?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
ansied	Sofre de Ansiedade?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
artrit	Sofre de Artrite/Artrose?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
benzodi	Utiliza benzodiazepinas?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
c01B	Utiliza antiarrítmicos?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
ocular	Utiliza antibióticos ou anti-inflamatórios oculares?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
dislipid	Utiliza antidiislipidémicos?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
trombot	Utiliza antitrombóticos?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
analage	Utiliza analgésicos e anti-inflamatórios?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
gastric	Utiliza protetores gástricos?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
ralo_bado	Utiliza SERM?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim
bifosfonatos	Utiliza bifosfonatos?	Qualitativa Nominal	0 - Não 1 - Sim

Inicialmente foi feita uma caracterização da população total das farmácias pertencentes à rede AIPaFaC, no que diz respeito ao sexo, idade, distribuição por farmácia e por farmácia única na vila. De seguida, fez-se o mesmo mas aplicando o critério de exclusão relativo aos utentes que não visitaram a farmácia nos últimos 60 dias. Para caracterizar as farmácias em estudo, analisou-se o sexo dos utentes, o nº de problemas de saúde, o nº de medicamentos atuais e o nº de visitas nos últimos 60 dias, por farmácia e em função da variável farmácia única na vila. A caracterização dos utentes habituais das farmácias foi feita através do estudo

das suas características demográficas, dos seus problemas de saúde, dos medicamentos que tomavam, do nº de visitas à farmácia nos últimos 60 dias e da prevalência dos problemas de saúde mais frequentes. Para conferir alguma robustez às farmácias únicas na vila, avaliou-se também a prevalência de alguns problemas de saúde em função desta variável. De modo a perceber quais eram os problemas de saúde mais prevalentes na população em estudo fez-se uma análise inicial com base em todos os registos da base de dados e chegou-se à conclusão que os problemas de saúde mais prevalentes eram: dor, hipertensão arterial, dislipidemia, asma/DPOC, hiperacidez gástrica, depressão, risco de tromboembolismo, ansiedade, diabetes e artrose/artrite. Como foi explicado anteriormente, nesta base de dados os problemas de saúde foram codificados segundo a base de dados Bot-Plus e assim sendo existiam vários códigos que correspondiam a um mesmo problema de saúde. Para contornar este problema procedeu-se então à criação de uma variável única para cada problema de saúde onde se incluiu todos os códigos relacionados com a doença em causa (Tabela 11).

Para a caracterização dos utentes habituais com osteoporose, analisou-se quantos eram, a prevalência entre homens e mulheres e a prevalência nos utentes das farmácias únicas de vila e nas restantes. Para além disso, estudou-se o nº de visitas à farmácia nos últimos 60 dias, o nº de problemas de saúde, o nº de medicamentos atuais e a prevalência de outros problemas de saúde nos doentes com osteoporose.

De seguida, passou-se para o estudo do tratamento farmacológico da osteoporose e perfil de utilização dos fármacos antiosteoporóticos. Em primeiro lugar procedeu-se à caracterização dos doentes com osteoporose a fazer tratamento antiosteoporótico na altura do estudo, estabelecendo a diferença entre estes e os sem tratamento atual. Neste ponto analisou-se as variáveis sexo, nº de visitas nos últimos 60 dias, nº de problemas de saúde, nº de medicamentos atuais e a prevalência de outros problemas de saúde. Esta análise foi restringida aos utentes habituais com osteoporose, ou seja, aplicou-se um filtro que excluiu todos os utentes que não visitaram a farmácias nos últimos 60 dias e que não tinham osteoporose como problema de saúde.

O universo alvo deste estudo foram todos os fármacos usados e aprovados na prevenção e terapêutica da osteoporose, dispensados em regime de ambulatório aos utentes habituais das farmácias da rede AIPaFaC. Em Espanha os fármacos aprovados e comercializados em ambulatório com indicação para a prevenção e/ou tratamento da osteoporose são: os bifosfonatos (etidronato, alendronato, risedronato, ibandronato e zoledronato), as calcitoninas (calcitonina de salmão e elcatonina), os moduladores seletivos dos recetores dos estrogénios (raloxifeno e bazedoxifeno), o ranelato de estrôncio, a hormona

paratiroideia, a teriparatida e o denosumab. A terapêutica hormonal de substituição não foi objeto de análise detalhada neste estudo devido à sua falta de especificidade e porque, apesar do seu efeito na DMO, a sua escolha terapêutica restringe-se aos casos de mulheres que apresentam sintomas vasomotores associados à menopausa.

**Tabela 11 - Caracterização dos problemas de saúde mais prevalentes**

Problema de Saúde	Códigos da base de dados Bot-Plus
<b>Dor</b>	167 – Dor 683 – Dor osteomuscular 10047 – Dor aguda 10158 – Dor crónica 10301 – Dor óssea 10420 – Dor nas extremidades 10454 – Dor cervical 10638 – Dor 10382 – Dor neuropática
<b>Hipertensão Arterial</b>	2 – Hipertensão 135 – Crises hipertensivas
<b>Dislipidemia</b>	22 – Hipercolesterolemia 286 – Hipertrigliceridemia 1061 – Hiperlipoproteinemia 1578 – Dislipidemia
<b>Asma/DPOC</b>	6 – Asma 545 – DPOC 1709 – Crise asmática 10167 – <i>Status</i> asmático
<b>Hiperacidez gástrica/ úlcera gástrica ou duodenal</b>	245 – Gastrite 280 – Hiperacidez gástrica 526 – Úlcera péptica 1002 – Gastrite aguda 1525 – Úlcera esofágica 1579 – Úlcera gástrica 1580 – Úlcera duodenal 9911 – Úlcera de stress 9914 – Úlcera provocada pelo consumo de AINE's 9915 – Infecção por <i>Helicobacter</i> sp. 9917 – Refluxo gastroesofágico 9918 – Hiperacidez 10451 – Perfuração gástrica
<b>Depressão</b>	10 – Depressão
<b>Risco de tromboembolismo</b>	10118 – Tromboembolismo venoso 10145 – Tromboembolismo arterial 10183 – Tromboembolismo cerebral 99002 – Prevenção tromboembolismo
<b>Ansiedade</b>	59 – Ansiedade 154 – Nervosismo 578 – Agitação 10005 – Stress 12820 – Ansiedade generalizada
<b>Diabetes</b>	1 – Diabetes 543 – Diabetes mellitus tipo 1 1545 – Diabetes mellitus tipo 2 1060 – Hiperglicemia
<b>Artrose/artrite</b>	17 – Artrose 16 – Artrite 685 – Artrite reumatoide



Relativamente ao tratamento da informação para a caracterização da natureza da exposição utilizou-se um sistema de classificação de medicamentos válido, preciso e aceite internacionalmente, nomeadamente o sistema de Classificação Anatómica, Terapêutica e Química (ATC) da OMS. Deste modo pode-se organizar as substâncias ativas individualmente e por grupo farmacoterapêutico (Tabela 12). Para construir o perfil de utilização de antiosteoporóticos avaliou-se o nº de utentes que utilizava cada um dos fármacos antiosteoporóticos referidos em cima, avaliando a prevalência do consumo de cada um destes entre os utentes habituais das farmácias em estudo, entre os utentes que sofrem de osteoporose e entre os utentes que fazem tratamento antiosteoporótico. Neste estudo como não se possuía informação sobre nº de embalagens ou quantidade de fármaco vendida não se pode expressar a intensidade de exposição ao medicamento na comunidade em DDD (Dose Diária Definida de um fármaco). Por isso mesmo, este ponto ficou fora do objetivo deste trabalho.

Na análise do tratamento farmacológico da osteoporose estudou-se também o consumo de cálcio e vitamina D. Em relação às outras variáveis disponíveis na base de dados, nomeadamente problemas de saúde e outros medicamentos tentou explorar-se em maior pormenor os fatores de maior interesse na osteoporose. Para isso, estudou-se a possível associação entre a presença de osteoporose e fatores relativos a comorbilidades e medicação concomitante (Tabela 13). Aqui analisou-se a presença de osteoporose em função do consumo de alguns medicamentos, nomeadamente: glucocorticoides, anticonvulsivantes, inibidores da calcineurina (imunossuppressores), metotrexato, antagonistas da vitamina k (anticoagulantes), lítio, antiácidos contendo alumínio, inibidores da aromatase, inibidores seletivos da recaptção da serotonina, inibidores da bomba de protões e benzodiazepinas. Estes fármacos são considerando fatores de risco da osteoporose ou da fratura osteoporótica e são passíveis de serem analisados na base de dados em estudo. Estando descrito que as arritmias são um problema de saúde que aumenta o risco de queda, foi também avaliado a prevalência de osteoporose entre os utentes habituais tratados com antiarrítmicos.

Tabela 12 - Classificação ATC e DDD dos fármacos antiosteoporóticos

(Fonte: OMS - ATC/DDD Index 2012)

ATC e Grupo Terapêutico	Fármaco	ATC	DDD	Via de administração
<b>M05BA – Bifosfonatos</b>	Etidronato	M05BA01	400 mg	Oral
	Ácido alendróico	M05BA04	10 mg	Oral
	Ácido ibandrónico	M05BA06	5 mg	Oral
	Risedronato	M05BA07	5 mg	Oral
	Ácido zoledrónico	M05BA08	4 mg	Parentérica
<b>M05BB - Bifosfonatos, associações</b>	Ácido alendróico com colecalciferol	M05BB03	10 mg	Oral
<b>G03XC - Moduladores seletivos dos recetores dos estrogénios</b>	Raloxifeno	G03XC01	60 mg	Oral
	Bazedoxifeno	G03XC02	20 mg	Oral
<b>H05BA - Preparações de Calcitonina</b>	Calcitonina de salmão	H05BA01	200 UI 100 UI	Nasal Parentérica
	Elcatonina	H05BA04		
<b>H05AA – Hormona Paratiroideia e análogos</b>	Teriparatida	H05AA02	20 mcg	Parentérica
	Hormona Paratiroideia	H05AA03	0,1 mg	Parentérica
<b>M05BX - Outros fármacos que afetam a estrutura e mineralização óssea</b>	Ranelato de estrôncio	M05BX03	2 g	Oral
	Denosumab	M05BX04	0,33 mg	Parentérica

Tabela 13 - Classificação ATC dos fármacos que constituem fatores de risco para a osteoporose

(Fonte: OMS - ATC/DDD Index 2012)

Fármaco	Classificação ATC
<b>Glucocorticoide de uso sistémico</b>	H02AB
<b>Antiepiléticos</b>	N03A
<b>Inibidores da calcineurina</b>	L04AD
<b>Metotrexato</b>	L04AX03
<b>Antagonista vitamina k</b>	B01AA
<b>Lítio</b>	N05AN
<b>Antiácidos contendo alumínio</b>	A02AB, A02AD
<b>Letrozole e Anastrozole</b>	L02BG04, L02BG03
<b>Inibidores seletivos da recaptção da serotonina</b>	N06AB
<b>Inibidores da bomba de protões</b>	A02BC
<b>Benzodiazepinas</b>	N03AE, N05BA, N05CD, N05CF
<b>Antiarrítmicos</b>	C01B

Para alguns fármacos antiosteoporóticos houve interesse em analisar o seu consumo em função de alguns fatores relativos a comorbilidades e medicação concomitante (Tabela 14). Para isso restringiu-se a análise aos utentes habituais das farmácias da rede AIPaFaC que faziam na altura do estudo tratamento antiosteoporótico.

**Tabela 14 - Fatores relativos a comorbilidades e medicação concomitante, possivelmente associados à utilização de alguns fármacos antiosteoporóticos.**

Antioesteoporótico	Objetivo	Classificação ATC
<b>Bifosfonatos</b>	Verificar se o consumo de protetores gástricos é maior nos doentes com osteoporose a tomar bifosfonatos em comparação com os outros fármacos antiosteoporóticos;	A02BA - Antagonistas dos recetores H2 A02BB - Prostaglandinas A02BC - IBP A02BX - Outros fármacos para a úlcera péptica e refluxo gastro esofágico
	Verificar se o consumo de antibióticos e anti-inflamatórios oculares é maior nos doentes com osteoporose a tomar bifosfonatos em comparação com os outros fármacos antiosteoporóticos;	S01A - Antibióticos (uso ocular) S01B - Anti-inflamatório (uso ocular) S01C - Antibiótico e anti-inflamatório em associação (uso ocular)
<b>Raloxifeno Bazedoxifeno</b>	Verificar se o consumo de medicamentos antidiispidémicos é menor entre os doentes com osteoporose tratados com SERM's ou com outro antiosteoporótico;	C10A - Antidiispidémicos C10B - Antidiispidémicos, associações
	Verificar se existe uma associação entre a utilização dos SERM's e a presença de fenómenos tromboembólicos venosos (consumo de antitrombóticos), entre os doentes com osteoporose tratados com esta classe de fármacos;	B01AA - Antagonistas da vitamina K B01AB - Heparina B01AD - Enzimas B01AE - Inibidores diretos da trombina B01AX - Outros agentes antitrombóticos
<b>Ranelato de Estrôncio</b>	Verificar se existe uma associação entre a utilização do ranelato de estrôncio e a presença de fenómenos tromboembólicos venosos (consumo de antitrombóticos) entre os doentes com osteoporose tratados com este fármaco;	B01AA - Antagonistas da vitamina K B01AB - Heparina B01AD - Enzimas B01AE - Inibidores diretos da trombina B01AX - Outros agentes antitrombóticos
<b>Calcitonina</b>	Verificar se o consumo de analgésicos é menor nos doentes com osteoporose a tomar calcitonina em comparação com os outros fármacos antiosteoporóticos;	N02B - Analgésicos e antipiréticos M01A - Anti-inflamatórios e antirreumáticos não esteroides

É de realçar que a terapêutica do tromboembolismo venoso passa essencialmente pela anticoagulação e pela recorrência a agentes fibrinolíticos.<sup>(129, 130)</sup> Assim de modo a estudar este problema de saúde da melhor forma possível utilizou-se o consumo de medicamentos antitrombóticos, mais especificamente anticoagulantes e fibrinolíticos, para estimar a ocorrência desta doença na população em estudo.

Outro objetivo deste estudo foi estimar a prevalência total de osteoporose nas aldeias/vilas com uma única farmácia. Para isso, partiu-se do pressuposto que todos os doentes com osteoporose da vila em causa eram potenciais utentes dessa farmácia e restringiu-se a análise aos utentes que visitaram a farmácia nos últimos 60 dias. O cálculo da prevalência de osteoporose foi feito mediante a seguinte fórmula:

$$\text{Prevalência Osteoporose} = \frac{N^{\circ} \text{ de utentes da farmácia que têm osteoporose como problema de saúde} \times 100}{N^{\circ} \text{ total de habitantes da vila}}$$

Para além da prevalência de osteoporose, estimou-se também a prevalência de tratamento da doença, utilizando para isso os dados relativos ao consumo atual de antiosteoporóticos:

$$\text{Prevalência Tratamento} = \frac{N^{\circ} \text{ de utentes da farmácia que fazem tratamento antiosteoporótico} \times 100}{N^{\circ} \text{ total de habitantes da vila}}$$

Por fim fez-se os cálculos de prevalência total de osteoporose e do tratamento da doença mas por sexo, tendo como base o nº de mulheres e homens de cada vila:

$$\text{Prevalência Osteoporose por sexo} = \frac{N^{\circ} \text{ de utentes da farmácia do sexo feminino/masculino que têm osteoporose como problema de saúde} \times 100}{N^{\circ} \text{ total de mulheres/homens que habitam na vila}}$$

$$\text{Prevalência Tratamento por sexo} = \frac{N^{\circ} \text{ de utentes da farmácia do sexo feminino/masculino que fazem tratamento antiosteoporótico} \times 100}{N^{\circ} \text{ total de mulheres/homens que habitam na vila}}$$

## Análise de Dados

A análise estatística foi efetuada com recurso ao *software Statistical Package for the Social Sciences*, SPSS, v.16. Realizou-se análises descritivas univariadas e bivariadas. No que se refere as variáveis quantitativas, foram determinadas medidas de tendência central e medidas de dispersão. Nas variáveis qualitativas procedeu-se à determinação das frequências absolutas e relativas. Foram selecionados e aplicados os testes estatísticos adequados para comparar as diferentes variáveis. Para a comparação de variáveis qualitativas recorreu-se ao teste do  $\chi^2$ . Teve-se em atenção as condições de aplicabilidade do teste. Para o teste do  $\chi^2$  ser válido não deve existir mais de 20% das categorias com uma frequência esperada inferior a 5 e todas as categorias devem ter uma frequência esperada superior ou igual a 1. Nos casos em que esta condição não se verificou recorreu-se ao teste de Fisher. Para comparar médias de variáveis quantitativas, utilizou-se o teste *T-Student* (comparação de 2 grupos) e ANOVA (comparação de mais de 2 grupos). Garantiu-se o cumprimento das condições de aplicabilidade dos testes, nomeadamente, independência dos grupos, dados quantitativos, normalidade da variável dependente e homogeneidade de variâncias entre os grupos. Este último requisito foi avaliado através do teste de Levene. No caso do ANOVA, quando a homogeneidade de variâncias não foi cumprida recorreu-se ao teste robusto de Welch.<sup>(131, 132)</sup>

Foi considerada diferença estatisticamente significativa nas análises comparativas entre grupos o valor de probabilidade de  $p < 0,05$ .

## Questões Éticas

De forma a assegurar que o estudo respeita os aspetos éticos e deontológicos, a investigadora e seus colaboradores encontrar-se-ão obrigados a garantir o anonimato dos farmacêuticos participantes, tal como a confidencialidade de toda a informação obtida. Na realidade, a base de dados em estudo foi fornecida sem qualquer informação que permitisse a identificação dos doentes. Assim sendo, não se considerou necessário solicitar o parecer da Comissão de Ética da Faculdade de Farmácia.

Esta tese foi desenvolvida no âmbito do curso de Mestrado em Cuidados Farmacêuticos da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa e neste contexto, a sua autora, declara sob compromisso de honra não existir qualquer conflito de interesses.

## Resultados

### Caracterização do nº total de utentes registados

O presente estudo baseou-se nos registos informáticos de 20 farmácias pertencentes à rede AIPaFaC, com um total de 52034 utentes, dos quais 57% eram do sexo feminino. É de realçar que do total de 52034 registos, apenas 48752 apresentavam classificação quanto ao sexo, sendo por isso calculada a percentagem válida de cada um dos sexos. Analisou-se a distribuição dos utentes por farmácias e verificou-se que as farmácias com maior nº de utentes eram as farmácias nº 99 e 387. Por outro lado, as farmácias nº 214 e 50 possuíam um menor nº de registos (Tabela 15).

**Tabela 15 - Distribuição do nº total de utentes registados pelas farmácias (N=52034)**

Número da Farmácia	Frequência absoluta	Frequência relativa	Frequência relativa acumulada
4	1850	3,6	3,6
7	3116	6,0	9,5
23	1021	2,0	11,5
33	3055	5,9	17,4
50	1013	1,9	19,3
99	6344	12,2	31,5
107	1506	2,9	34,4
109	2756	5,3	39,7
135	3887	7,5	47,2
190	2431	4,7	51,8
214	755	1,5	53,3
226	2466	4,7	58,0
228	1264	2,4	60,5
253	2021	3,9	64,4
257	1593	3,1	67,4
274	3593	6,9	74,3
312	1998	3,8	78,2
346	1995	3,8	82,0
354	3221	6,2	88,2
387	6149	11,8	100,0
<b>Total</b>	<b>52034</b>	<b>100,0</b>	

Como explicado anteriormente, classificou-se as farmácias segundo o critério de serem únicas na vila onde se situavam. Verificou-se que 10208 (19,6%) utentes pertenciam a farmácias únicas na vila. Na Tabela 16 está representada a distribuição dos utentes por sexo e por farmácia. Como se pode ver a percentagem de mulheres é sempre superior à dos homens. Através do teste do  $\chi^2$ , verificou-se que existia uma diferença estatisticamente significativa entre as proporções de homens e mulheres por farmácia (*Pearson Chi-Square* = 2,89E2;  $p < 0,001$ ).

Tabela 16 - Distribuição do nº total de utentes por sexo e por número da farmácia (N=48752)

			Sexo		
			Masculino	Feminino	Total
Número da Farmácia	4	Frequência	802	987	1789
		% na Farmácia	44,8%	55,2%	100,0%
	7	Frequência	1370	1438	2808
		% na Farmácia	48,8%	51,2%	100,0%
	23	Frequência	409	572	981
		% na Farmácia	41,7%	58,3%	100,0%
	33	Frequência	1020	1833	2853
		% na Farmácia	35,8%	64,2%	100,0%
	50	Frequência	395	567	962
		% na Farmácia	41,1%	58,9%	100,0%
	99	Frequência	2875	3301	6176
		% na Farmácia	46,6%	53,4%	100,0%
	107	Frequência	642	800	1442
		% na Farmácia	44,5%	55,5%	100,0%
	109	Frequência	1166	1449	2615
		% na Farmácia	44,6%	55,4%	100,0%
	135	Frequência	1510	2063	3573
		% na Farmácia	42,3%	57,7%	100,0%
	190	Frequência	785	1116	1901
		% na Farmácia	41,3%	58,7%	100,0%
	214	Frequência	299	383	682
		% na Farmácia	43,8%	56,2%	100,0%
	226	Frequência	1108	1306	2414
		% na Farmácia	45,9%	54,1%	100,0%
	228	Frequência	456	776	1232
		% na Farmácia	37,0%	63,0%	100,0%
	253	Frequência	932	1040	1972
		% na Farmácia	47,3%	52,7%	100,0%
	257	Frequência	484	1051	1535
		% na Farmácia	31,5%	68,5%	100,0%
	274	Frequência	1474	2021	3495
		% na Farmácia	42,2%	57,8%	100,0%
	312	Frequência	550	763	1313
		% na Farmácia	41,9%	58,1%	100,0%
	346	Frequência	806	1112	1918
		% na Farmácia	42,0%	58,0%	100,0%
	354	Frequência	1421	1686	3107
		% na Farmácia	45,7%	54,3%	100,0%
	387	Frequência	2449	3535	5984
		% na Farmácia	40,9%	59,1%	100,0%
Total		Frequência	20953	27799	48752
		% na Farmácia	43,0%	57,0%	100,0%

Procedeu-se ao mesmo cálculo mas fazendo a distribuição por sexo e pela variável farmácia única na vila (Tabela 17). Entre os utentes das farmácias únicas na vila, concluiu-se que 53,3% eram mulheres e 46,7% eram homens. Esta diferença acentuou-se quando se analisou os utentes das restantes farmácias (57,9% de mulheres e 42,1% de homens). Verificou-se, então, que existia diferença estatisticamente significativa na proporção de homens e mulheres entre os utentes das farmácias consideradas únicas na vila em relação às restantes farmácias (Pearson Chi-Square = 67,15;  $p < 0,001$ ).

**Tabela 17 - Distribuição do nº total de utentes por sexo e por farmácia única na vila (N=48752)**

			Sexo		
			Masculino	Feminino	Total
Farmácia única na vila	Não	Frequência	16442	22645	39087
		% nas Farmácias	42,1%	57,9%	100,0%
	Sim	Frequência	4511	5154	9665
		% nas Farmácias	46,7%	53,3%	100,0%
	Total	Frequência	20953	27799	48752
		% nas Farmácias	43,0%	57,0%	100,0%



## Caracterização dos utentes com registo de visita nos últimos 60 dias

Como o objetivo era estudar os clientes habituais da farmácia procedeu-se à exclusão dos utentes que não tinham registo de visita à farmácia nos últimos 60 dias. Assim sendo, a população estudada compreendeu um total de 31129 utentes, com registo de visitas às farmácias nos últimos 60 dias, sendo que 41,9% dos utentes pertenciam ao sexo masculino e 58,1% ao sexo feminino (percentagem válida calculada sobre um N=29366). A Tabela 18 representa a distribuição destes 31129 utentes pelas 20 farmácias estudadas.

Verificou-se que dos 31129 utentes habituais das farmácias da rede AIPaFaC, 6962 (22,4%) eram utentes de farmácias consideradas únicas na vila.

**Tabela 18 – Distribuição dos utentes habituais por farmácia (N=31129)**

Número da Farmácia	Frequência absoluta	Frequência relativa	Frequência relativa acumulada
4	1244	4,0	4,0
7	1855	6,0	10,0
23	630	2,0	12,0
33	1267	4,1	16,0
50	798	2,6	18,6
99	3871	12,4	31,0
107	980	3,1	34,2
109	1808	5,8	40,0
135	1902	6,1	46,1
190	1448	4,7	50,8
214	590	1,9	52,7
226	1763	5,7	58,3
228	701	2,3	60,6
253	1510	4,9	65,4
257	830	2,7	68,1
274	2449	7,9	76,0
312	1252	4,0	80,0
346	1012	3,3	83,2
354	2078	6,7	89,9
387	3141	10,1	100,0
<b>Total</b>	<b>31129</b>	<b>100,0</b>	

Tabela 19 - Distribuição dos utentes habituais por sexo e por farmácia (N=29366)

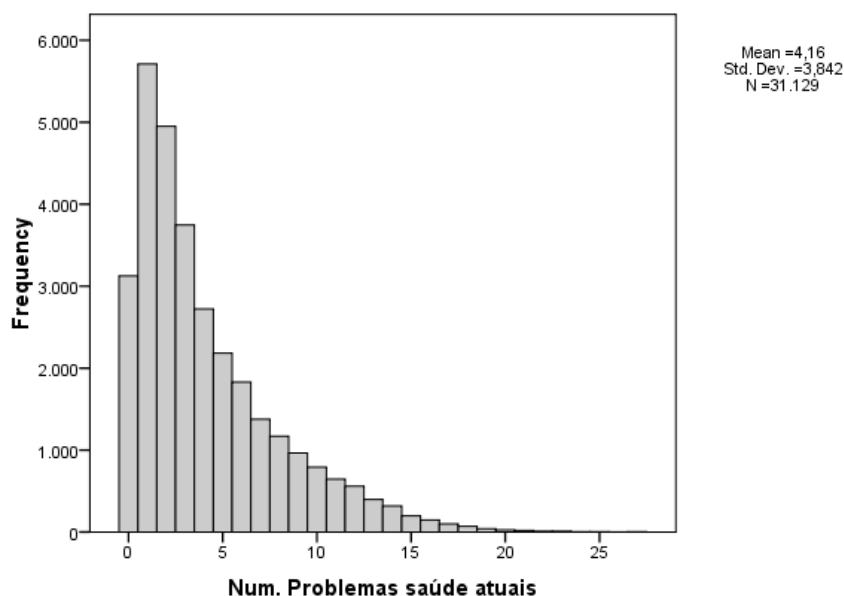
			Sexo		
			Masculino	Feminino	Total
Número da Farmácia	4	Frequência	534	676	1210
		% na Farmácia	44,1%	55,9%	100,0%
	7	Frequência	845	919	1764
		% na Farmácia	47,9%	52,1%	100,0%
	23	Frequência	242	369	611
		% na Farmácia	39,6%	60,4%	100,0%
	33	Frequência	445	741	1186
		% na Farmácia	37,5%	62,5%	100,0%
	50	Frequência	301	454	755
		% na Farmácia	39,9%	60,1%	100,0%
	99	Frequência	1627	2168	3795
		% na Farmácia	42,9%	57,1%	100,0%
	107	Frequência	406	557	963
		% na Farmácia	42,2%	57,8%	100,0%
	109	Frequência	720	1004	1724
		% na Farmácia	41,8%	58,2%	100,0%
	135	Frequência	726	1027	1753
		% na Farmácia	41,4%	58,6%	100,0%
	190	Frequência	490	599	1089
		% na Farmácia	45,0%	55,0%	100,0%
	214	Frequência	228	309	537
		% na Farmácia	42,5%	57,5%	100,0%
	226	Frequência	745	998	1743
		% na Farmácia	42,7%	57,3%	100,0%
	228	Frequência	249	436	685
		% na Farmácia	36,4%	63,6%	100,0%
	253	Frequência	663	815	1478
		% na Farmácia	44,9%	55,1%	100,0%
	257	Frequência	241	557	798
		% na Farmácia	30,2%	69,8%	100,0%
	274	Frequência	1006	1400	2406
		% na Farmácia	41,8%	58,2%	100,0%
	312	Frequência	338	492	830
		% na Farmácia	40,7%	59,3%	100,0%
	346	Frequência	429	549	978
		% na Farmácia	43,9%	56,1%	100,0%
	354	Frequência	889	1120	2009
		% na Farmácia	44,3%	55,7%	100,0%
	387	Frequência	1184	1868	3052
		% na Farmácia	38,8%	61,2%	100,0%
Total		Frequência	12308	17058	29366
		% na Farmácia	41,9%	58,1%	100,0%

No que diz respeito aos utentes habituais das farmácias, o teste estatístico aplicado demonstrou a existência de uma diferença estatisticamente significativa entre as proporções de homens e mulheres, por farmácia (*Pearson Chi-Square* =1,24E2;  $p < 0,001$ ) (Tabela 19). Procedeu-se ao mesmo cálculo mas fazendo a distribuição por sexo e pela variável farmácia única na vila (Tabela 20). Verificou-se que existia diferença estatisticamente significativa na proporção de homens e mulheres entre os utentes das farmácias consideradas únicas na vila em relação às restantes farmácias (*Pearson Chi-Square* =29,63;  $p < 0,001$ ).

**Tabela 20 - Distribuição dos utentes habituais por sexo e por farmácia única na vila (N=29366)**

			Sexo		
			Masculino	Feminino	Total
Farmácia única na vila	Não	Frequência	9293	13341	22634
		% nas Farmácias	41,1%	58,9%	100,0%
	Sim	Frequência	3015	3717	6732
		% nas Farmácias	44,8%	55,2%	100,0%
	Total	Frequência	12308	17058	29366
		% nas Farmácias	41,9%	58,1%	100,0%

Em relação ao número de **problemas de saúde atuais de cada utente**, concluiu-se que a média se situava nos 4,16 problemas de saúde (DP=3,842), sendo que os valores observados variaram entre 0 e 27 problemas de saúde (Figura 9).



**Figura 9 - Distribuição do nº de problemas de saúde (N=31129)**

Foi feita a comparação das médias do nº de problemas de saúde de cada uma das farmácias em estudo, concluindo-se que existia diferença estatisticamente significativa entre elas ( $F(19, 8664) = 69,87$ ;  $p < 0,001$ ) (Tabela 21 e Figura 10). A farmácia com um maior nº

médio de problemas de saúde foi a farmácia 226 (5,40; DP=4,774), seguida pela farmácia 23 (5,06; DP=4,514). As farmácias 33 e 387 foram as que apresentaram menor nº médio de problemas de saúde (2,06; DP=3,127 e 3,12; DP=3,017 respetivamente).

Tabela 21- Média, Desvio Padrão e Mediana do nº de problemas de saúde por farmácia (N=31129)

Número da Farmácia	Média do nº de problemas de saúde	Desvio Padrão	Mediana
4	4,82	3,877	4
7	4,41	4,560	3
23	5,08	4,514	4
33	2,06	3,127	1
50	3,46	3,061	2
99	3,97	3,600	3
107	4,72	3,720	4
109	4,06	3,362	3
135	4,00	4,123	2
190	4,57	3,706	3
214	4,31	3,644	3
226	5,40	4,774	4
228	4,39	3,577	3
253	4,97	4,197	4
257	4,28	3,919	3
274	4,85	3,998	4
312	4,06	3,648	3
346	3,69	3,219	3
354	4,06	3,514	3
387	3,12	3,017	2

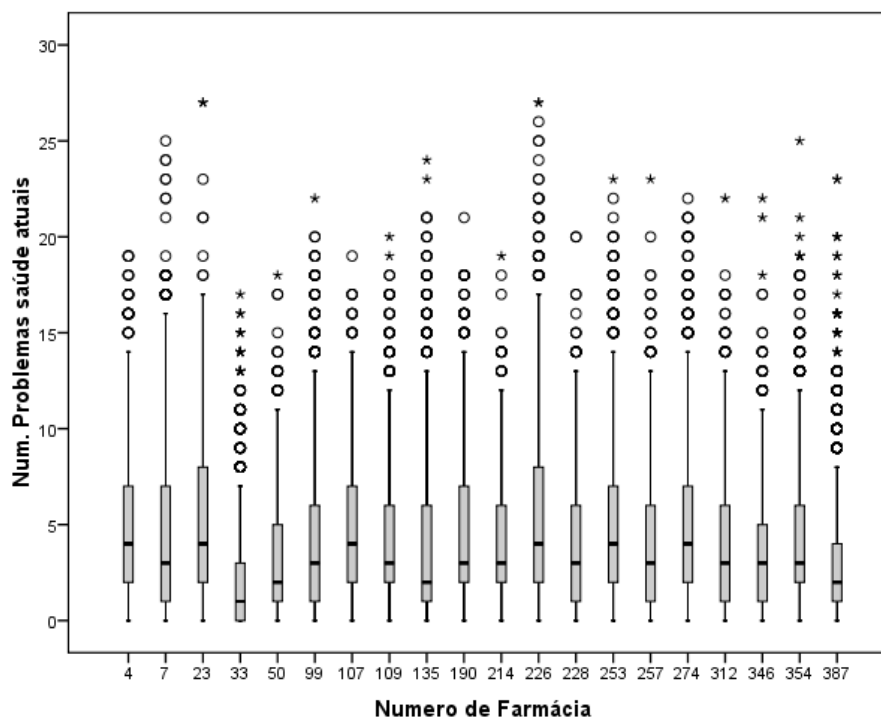


Figura 10 - Distribuição do nº de problemas de saúde por farmácia (N=31129)

Ainda sobre caracterização do nº de problemas de saúde, observou-se um maior nº médio de problemas de saúde nos utentes das farmácias únicas na vila (4,85; DP=4,369), em comparação com as restantes (3,96; DP=3,652). Verificou-se que existia diferença estatisticamente significativa entre a média do nº de problemas de saúde dos utentes das farmácias consideradas únicas na vila em relação às restantes farmácias ( $t(9928,8) = -15,46$ ;  $p < 0,001$ ). (Figura 11)

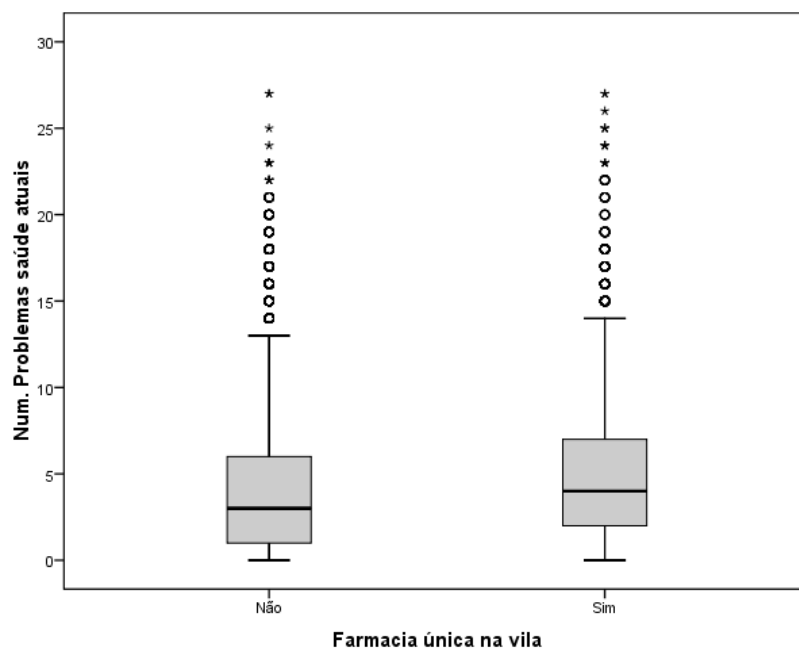


Figura 11 - Distribuição do nº de problemas de saúde em função da variável farmácia única na vila (N=31129)

A média de **medicamentos que cada utente tomava na altura do estudo** foi de 4,88 (DP=4,84), sendo que os valores observados para esta variável variaram entre 0 a 39 medicamentos por utente (Figura 12).

Também para esta variável, foi feita a comparação das médias do nº de medicamentos atuais de cada utente em cada uma das farmácias em estudo, concluindo-se que existia diferença estatisticamente significativa entre elas ( $F(19, 8665) = 68,61$ ;  $p < 0,001$ ) (Tabela 22 e Figura 13). Tal como verificado para o nº de problemas de saúde, as farmácias 226 e 23 apresentaram os maiores nºs médios de medicamentos por utente. Em contrapartida, as farmácias com menor nº médio de medicamentos por utente foram a farmácia 33 e 387.

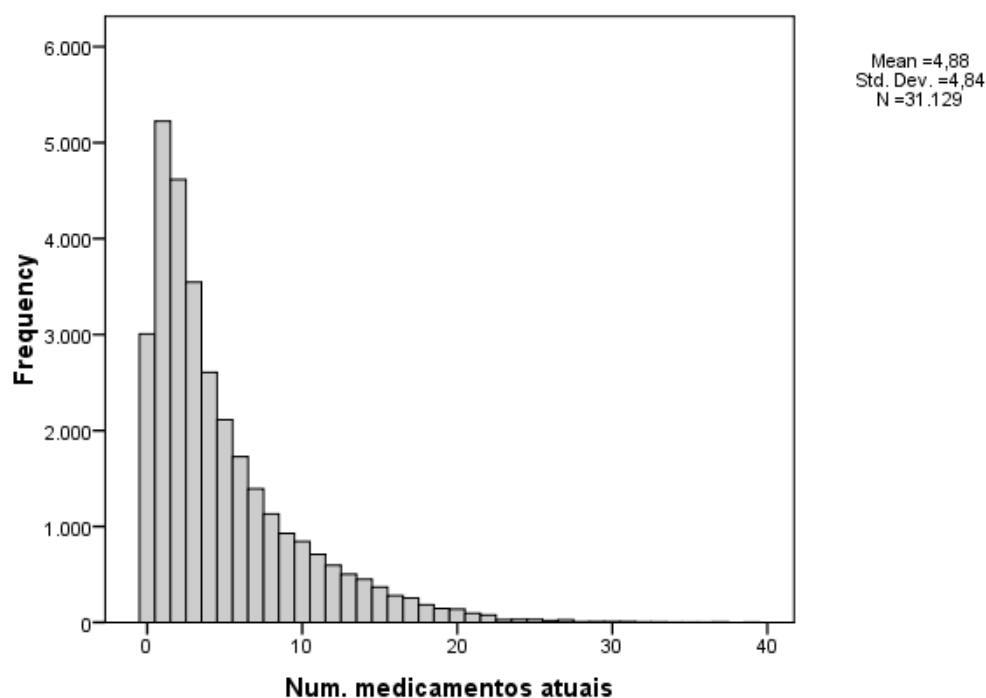


Figura 12 - Distribuição do nº de medicamentos atuais (N=31129)

Tabela 22 – Média, Desvio Padrão e Mediana do nº de medicamentos atuais por farmácia (N=31129)

Número da Farmácia	Média do nº de medicamentos atuais	Desvio Padrão	Mediana
4	5,74	5,053	4
7	5,21	5,743	3
23	5,96	5,561	4
33	2,42	3,875	1
50	3,98	3,803	3
99	4,62	4,566	3
107	5,43	4,592	4
109	4,74	4,187	3
135	4,69	5,150	3
190	5,26	4,557	4
214	5,26	4,769	4
226	6,64	6,140	5
228	5,81	5,290	4
253	4,86	4,727	3
257	4,93	4,823	3
274	4,28	3,994	3
312	4,73	4,395	3
346	3,53	3,669	2
354	4,06	3,514	3
387	3,12	3,017	2

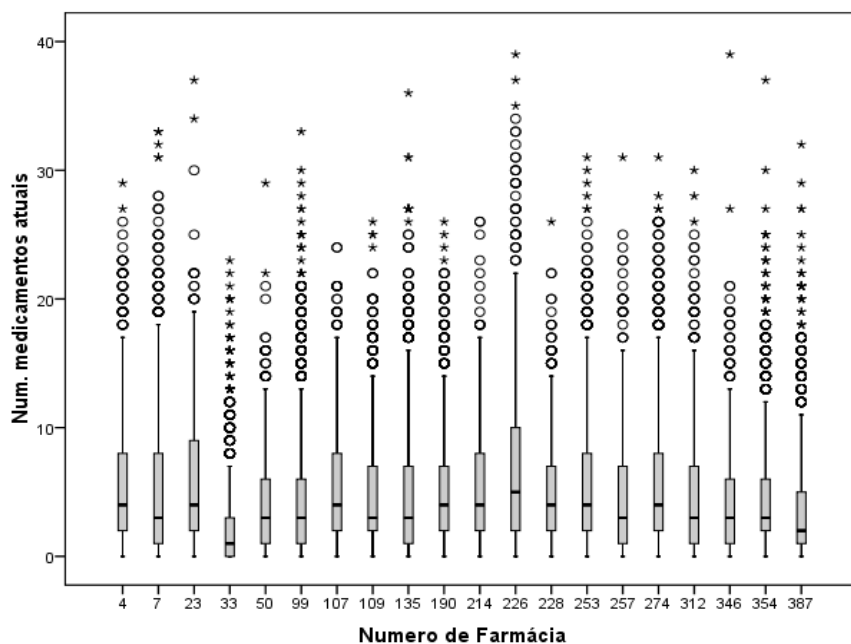


Figura 13 - Distribuição do nº de medicamentos atuais por farmácia (N=31129)

Fez-se igualmente a análise da variável nº de medicamentos atuais em função da variável farmácia única na vila (Figura 14) e concluiu-se que a média do nº de medicamentos por utente nas farmácias únicas na vila (5,80; DP=5,583) era superior em relação às restantes farmácias (4,61; DP=4,570). Verificou-se, através do teste *T-Student*, que esta diferença era estatisticamente significativa ( $t(9801,4) = -16,31$ ;  $p < 0,001$ ).

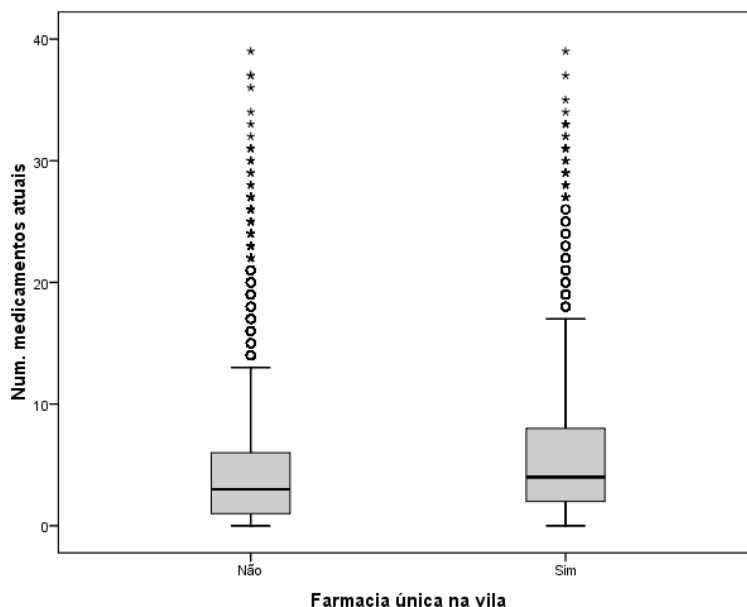


Figura 14 - Distribuição do nº de medicamentos atuais em função da variável farmácia única na vila (N=31129)

O nº de visitas nos últimos 60 dias foi outra das variáveis sujeita a análise. Concluiu-se que a média do nº de visitas dos utentes às farmácias nos últimos 60 dias foi de 3,81 visitas (DP=3,954). Observou-se uma mediana de 2 visitas por utente. (Figura 15)

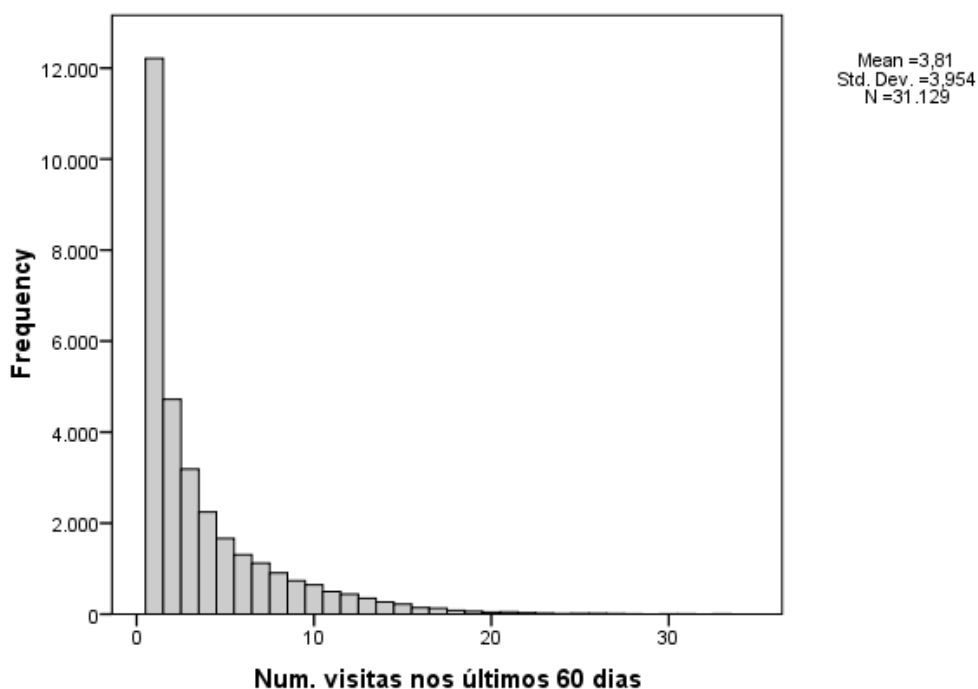


Figura 15 -Distribuição do nº de visitas nos últimos 60 dias (N=31129)

Analisou-se também o nº de visitas nos últimos 60 dias por farmácia (Tabela 23 e Figura 16) e verificou-se que os utentes das farmácias 253, 214 e 226 visitaram, em média, mais vezes a farmácia nos últimos 60 dias. Por outro lado, os utentes das farmácias 33 e 387 foram os que visitaram em média menos vezes a farmácia. O teste estatístico aplicado demonstrou a existência de uma diferença estatisticamente significativa entre as médias desta variável nas diferentes farmácias ( $F(19, 8651) = 103,59$ ;  $p < 0,001$ ).

Ainda no que diz respeito ao nº de visitas à farmácia nos últimos 60 dias, verificou-se que existia diferença estatisticamente significativa entre a média do nº de visitas dos utentes das farmácias consideradas únicas na vila (5,11; DP=4,837) em relação às restantes farmácias (3,44; DP=3,573) ( $t(9255,9) = -26,79$ ;  $p < 0,001$ ). Os utentes das farmácias únicas na vila visitaram, em média, mais vezes a farmácia nos últimos 60 dias que os utentes das restantes farmácias (Figura 17).



Tabela 23 - Média, Desvio Padrão e Mediana do nº de visitas nos últimos 60 dias por farmácia (N=31129)

Número da Farmácia	Média do nº de visitas nos últimos 60 dias	Desvio Padrão	Mediana
4	4,95	4,591	3
7	4,83	5,160	3
23	4,47	4,443	3
33	2,37	2,528	1
50	2,74	2,749	2
99	3,60	3,565	2
107	4,71	4,764	3
109	3,45	3,212	2
135	3,01	3,541	1
190	3,62	3,509	2
214	5,24	4,750	4
226	5,12	4,761	3
228	3,71	3,565	2
253	5,51	4,724	4
257	3,03	3,256	1
274	4,25	4,212	3
312	4,29	3,903	3
346	2,77	2,691	2
354	3,75	3,901	2
387	2,49	2,551	1

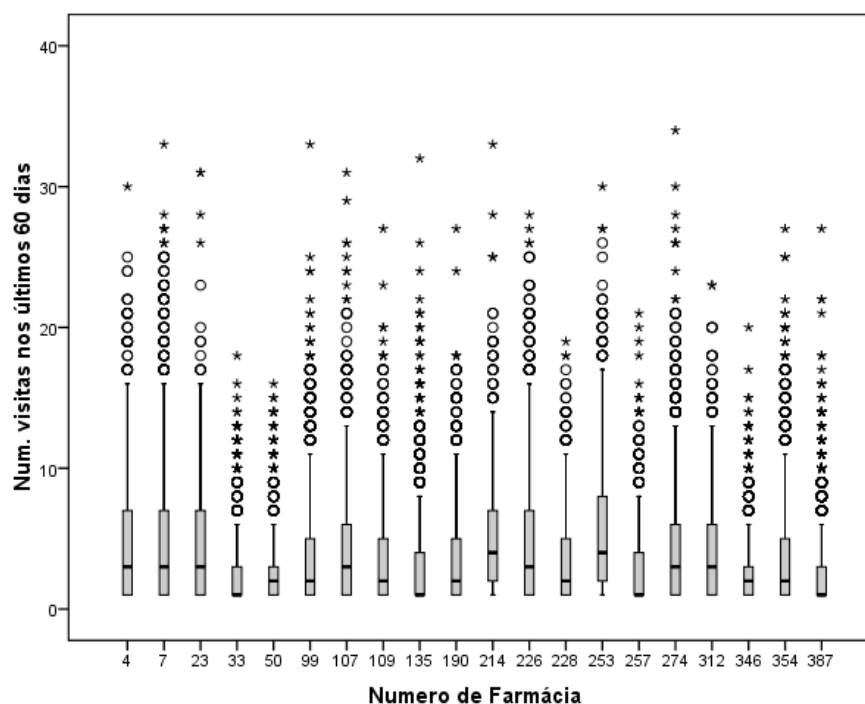


Figura 16 - Distribuição do nº de visitas nos últimos 60 dias por farmácia (N=31129)

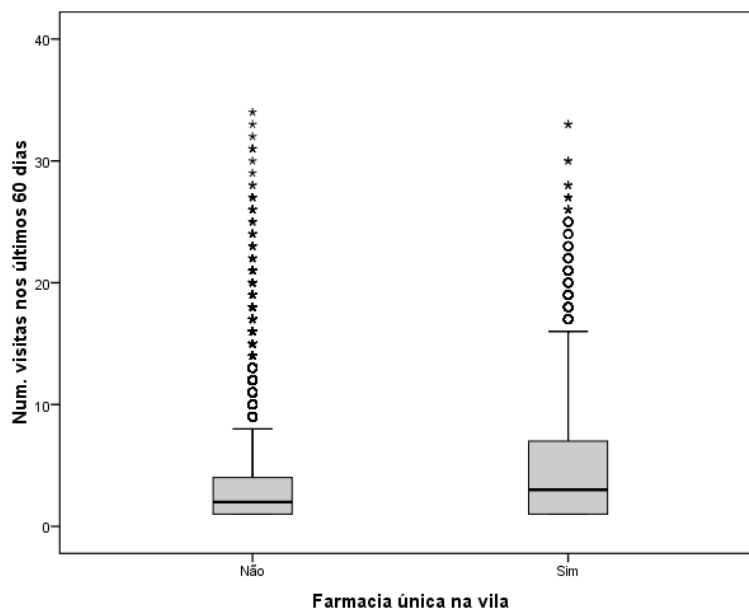


Figura 17 - Distribuição do nº de visitas nos últimos 60 dias em função da variável farmácia única na vila (N=31129)

Para melhor caracterizar os utentes habituais das farmácias pertencentes à rede AIPaFaC, procurou-se saber se havia diferenças relativamente ao nº de problemas de saúde, nº de medicamentos atuais e nº de visitas nos últimos 60 dias entre homens e mulheres.

Concluiu-se que, de entre os utentes habituais das farmácias, as mulheres apresentavam um maior nº médio de problemas de saúde (4,47; DP=4,062) que os homens (3,89; DP=3,576) (Figura 18). Esta diferença demonstrou ser estatisticamente significativa ( $t(28232,3) = -12,78; p < 0,001$ ).

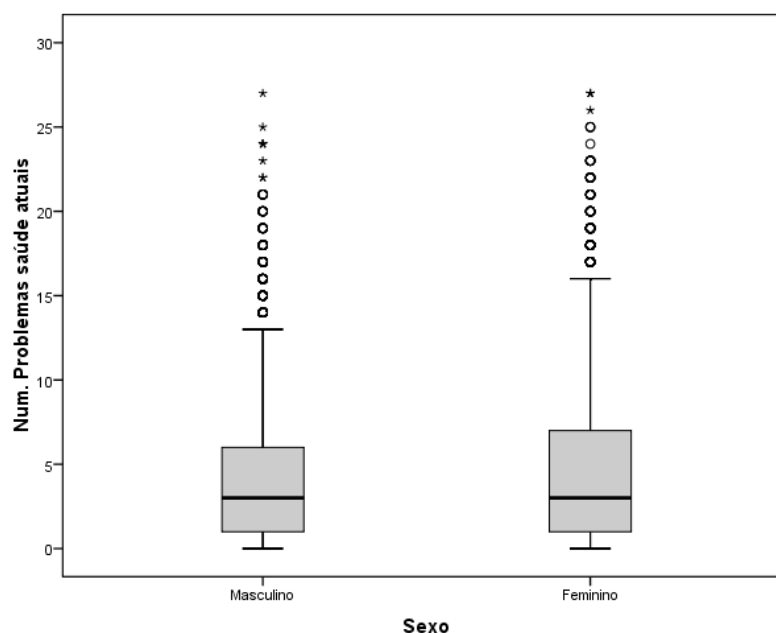


Figura 18 - Distribuição do nº de problemas de saúde em função do sexo (N=29366)

Em relação ao nº de medicamentos atuais, verificou-se que em média as mulheres tomavam um maior nº de medicamentos (5,22; DP=5,098) do que os homens (4,50; DP=4,553) (Figura 19). O resultado do teste estatístico aplicado demonstrou que esta diferença entre homens e mulheres era estatisticamente significativa ( $t(28071) = -11,13$ ;  $p < 0,001$ ).

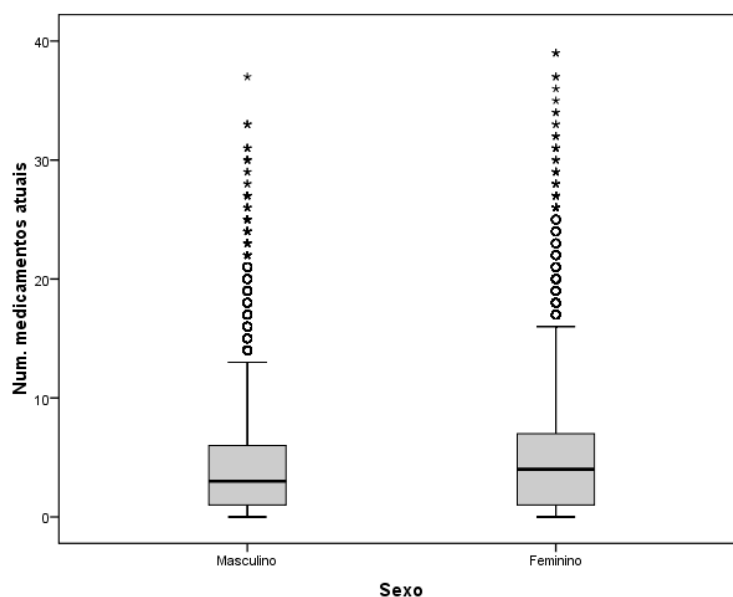


Figura 19 - Distribuição do nº de medicamentos atuais em função do sexo (N=29366)

Verificou-se que em média as mulheres tiveram um maior registo de visitas à farmácia nos últimos 60 dias (3,95; DP=4,085) em comparação com os homens (3,77; DP=3,876) (Figura 20), sendo que esta diferença era estatisticamente significativa ( $t(27292,2) = -3,86$ ;  $p < 0,001$ ).

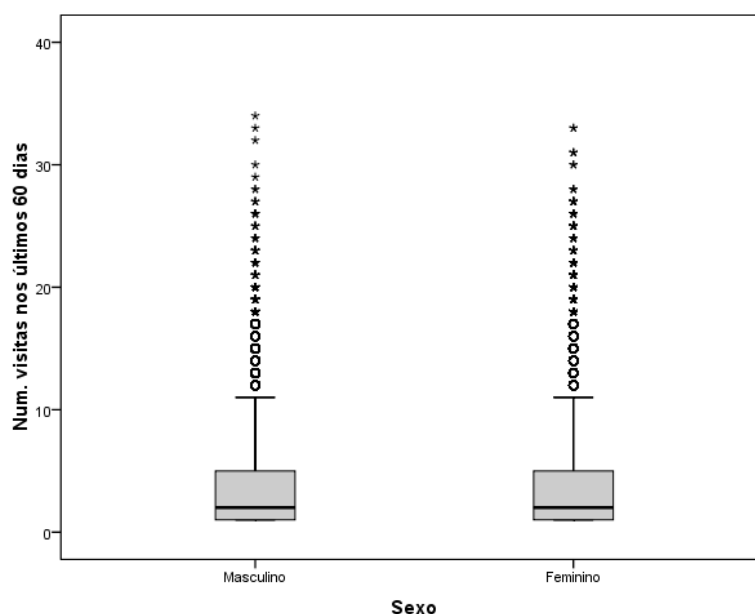


Figura 20 - Distribuição do nº de visitas nos últimos 60 dias em função do sexo (N=29366)

Após uma análise intermédia da base de dados chegou-se à conclusão que os 10 problemas de saúde mais prevalentes nos utentes das farmácias pertencentes à rede AIPaFaC eram, por ordem decrescente de prevalência: dor, hipertensão arterial, dislipidemia, asma/DPOC, hiperacidez gástrica, depressão, risco de tromboembolismo, ansiedade, diabetes e artrose/artrite.

**Tabela 24 - Prevalência dos 10 problemas de saúde mais frequentes entre os utentes habituais das farmácias da rede AIPaFaC (N=31129)**

Problema de saúde	Sofre do PS?	Frequência Absoluta	Frequência Relativa
<b>Dor</b>	Não	19717	63,3%
	Sim	11412	36,7%
<b>Hipertensão Arterial</b>	Não	20437	65,7%
	Sim	10692	34,3%
<b>Dislipidemia</b>	Não	23343	75%
	Sim	7786	25%
<b>Asma/DPOC</b>	Não	23530	75,6%
	Sim	7599	24,4%
<b>Hiperacidez gástrica/ úlcera gástrica ou duodenal</b>	Não	23753	76,3%
	Sim	7376	23,7%
<b>Depressão</b>	Não	23817	76,5%
	Sim	7312	23,5%
<b>Risco de tromboembolismo</b>	Não	24575	78,9%
	Sim	6554	21,1%
<b>Ansiedade</b>	Não	26827	86,2%
	Sim	4302	13,8%
<b>Diabetes</b>	Não	27203	87,4%
	Sim	3926	12,6%
<b>Artrose/artrite</b>	Não	27738	89,1%
	Sim	3391	10,9%

Entre os utentes que visitaram a farmácia nos últimos 60 dias, analisou-se quantos sofriam de cada um dos problemas de saúde referidos em cima (Tabela 24). De seguida, fez-se também uma análise da prevalência de cada doença entre os utentes habituais das farmácias por sexo e concluiu-se que:

- **Dor:** Era mais prevalente entre as mulheres. Verificou-se que 39,4% das mulheres e 33,8% dos homens sofriam de dor ( $p < 0,001$ ).
- **Hipertensão arterial:** Era mais prevalente entre os homens. Verificou-se que 34,2% das mulheres e 36,2% dos homens sofriam de hipertensão arterial ( $p < 0,001$ ).

- **Dislipidemia:** Era mais prevalente entre os homens. Verificou-se que 23,9% das mulheres e 27,7% dos homens sofriam de dislipidemia ( $p < 0,001$ ).
- **Asma/DPOC:** Era mais prevalente entre os homens. Verificou-se que 24% das mulheres e 26% dos homens sofriam de Asma/DPOC ( $p < 0,001$ ).
- **Hiperacidez gástrica/úlceras gástricas ou duodenais:** Era mais prevalente entre os homens. Verificou-se que 23,9% das mulheres e 24,4% dos homens sofriam deste problema de saúde. Esta diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,344$ ).
- **Depressão:** Era mais prevalente entre as mulheres. Verificou-se que 29,4% das mulheres e 16,5% dos homens sofriam de depressão ( $p < 0,001$ ).
- **Risco de Tromboembolismo:** Era mais prevalente entre os homens. Verificou-se que 20,4% das mulheres e 22,9% dos homens apresentavam risco de tromboembolismo ( $p < 0,001$ ).
- **Ansiedade:** Era mais prevalente entre as mulheres. Verificou-se que 17% das mulheres e 9,7% dos homens sofriam de ansiedade ( $p < 0,001$ ).
- **Diabetes:** Era mais prevalente entre os homens. Verificou-se que 11,6% das mulheres e 14,5% dos homens sofriam de diabetes ( $p < 0,001$ ).
- **Artrose/artrite:** Era mais prevalente entre as mulheres. Verificou-se que 13,3% das mulheres e 8,4% dos homens sofriam de artrose/artrite ( $p < 0,001$ ).

Analizou-se também se havia diferenças entre as prevalências das 10 doenças referidas em cima entre os utentes habituais das farmácias consideradas únicas na vila e dos utentes das restantes farmácias. Verificou-se que no caso da dor, dislipidemia, asma/DPOC, ansiedade e artrose/artrite havia diferença estatisticamente significativa na prevalência destas doenças entre os utentes habituais das farmácias consideradas únicas na vila e dos utentes das restantes farmácias:

- **Dor:** 45,4% dos utentes habituais das farmácias únicas na vila e 34,2% dos utentes habituais das restantes farmácias sofriam de dor ( $p < 0,001$ ).
- **Dislipidemia:** 27,4% dos utentes habituais das farmácias únicas na vila e 24,3% dos utentes habituais das restantes farmácias sofriam de dislipidemia ( $p < 0,001$ ).
- **Asma/DPOC:** 28,6% dos utentes habituais das farmácias únicas na vila e 23,2% dos utentes habituais das restantes farmácias sofriam de asma/DPOC ( $p < 0,001$ ).

- **Hiperacidez gástrica/úlceras gástricas ou duodenais:** 25,7% dos utentes habituais das farmácias únicas na vila e 23,1% dos utentes habituais das restantes farmácias sofriam deste problema de saúde ( $p < 0,001$ ).
- **Ansiedade:** 12,8% dos utentes habituais das farmácias únicas na vila e 14,1% dos utentes habituais das restantes farmácias sofriam de ansiedade ( $p = 0,007$ ).
- **Artrose/artrite:** 12,7% dos utentes habituais das farmácias únicas na vila e 10,4% dos utentes habituais das restantes farmácias sofriam de artrose/artrite ( $p < 0,001$ ).

Pelo contrário, a prevalência de problemas de saúde como a hipertensão arterial, diabetes, depressão e risco de tromboembolismo não apresentaram uma diferença estatisticamente significativa entre os utentes habituais das farmácias consideradas únicas na vila e os utentes das restantes farmácias:

- **Hipertensão arterial:** 35,1% dos utentes habituais das farmácias únicas na vila e 34,1% dos utentes habituais das restantes farmácias sofriam de hipertensão arterial ( $p = 0,146$ ).
- **Diabetes:** 12,3% dos utentes habituais das farmácias únicas na vila e 12,7% dos utentes habituais das restantes farmácias sofriam de diabetes ( $p = 0,388$ ).
- **Depressão:** 23,2% dos utentes habituais das farmácias únicas na vila e 23,6% dos utentes habituais das restantes farmácias sofriam de ansiedade ( $p = 0,494$ ).
- **Risco de tromboembolismo:** 21,3% dos utentes habituais das farmácias únicas na vila e 21,0% dos utentes habituais das restantes farmácias sofriam de risco de tromboembolismo ( $p = 0,589$ ).

## Caracterização dos utentes com osteoporose

Entre os utentes que visitaram as farmácias da rede AIPaFaC nos últimos 60 dias (N=31129) chegou-se à conclusão que 8% (N=2486) tinham como problema de saúde a osteoporose. Analisando esta prevalência por sexo, verificou-se que, entre a população em estudo, 11,9% das mulheres e 3% dos homens tinham osteoporose e que existia uma relação entre a variável sexo e esta doença (*Pearson Chi-Square* = 7,49E2;  $p < 0,001$ ).

Também no caso da osteoporose concluiu-se que não existia diferença estatisticamente significativa na prevalência desta doença entre os utentes habituais das farmácias únicas na vila e dos utentes das restantes farmácias ( $p=0,651$ ). Os resultados demonstraram que 8,1% dos utentes habituais das farmácias únicas na vila e 7,9% dos utentes habituais das restantes farmácias sofriam de osteoporose.

Em relação ao **nº de visitas nos últimos 60 dias**, verificou-se que os utentes com osteoporose visitaram em média um maior nº de vezes a farmácia nos últimos 60 dias (7,26 visitas; DP=5,256), em comparação com os utentes que não tinham osteoporose (3,51 visitas; DP=3,670) (Figura 21). O teste estatístico aplicado demonstrou existir uma diferença estatisticamente significativa entre estes dois grupos ( $t(2699,3) = -34,81$ ;  $p < 0,001$ ).

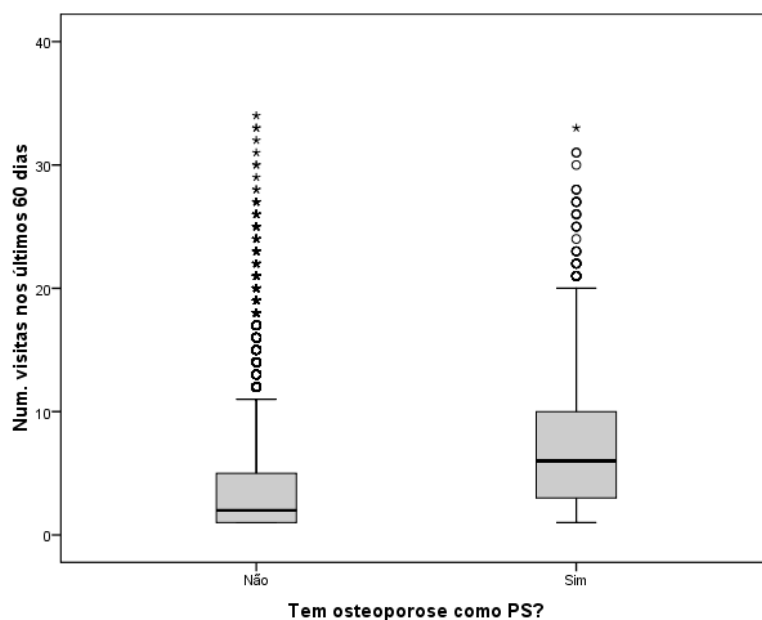


Figura 21 - Distribuição do nº de visitas à farmácia nos últimos 60 dias nos utentes com e sem osteoporose (N=31129)

Em relação ao **nº de problemas de saúde**, existia também uma diferença estatisticamente significativa entre a média desta variável nos utentes com e sem osteoporose ( $t(2766,5) = -61,47$ ;  $p < 0,001$ ). Os utentes com osteoporose apresentaram, em média, um

maior nº de problemas de saúde (9,22; DP=4,340) que os utentes sem osteoporose (3,72; DP=3,463) (Figura 22).

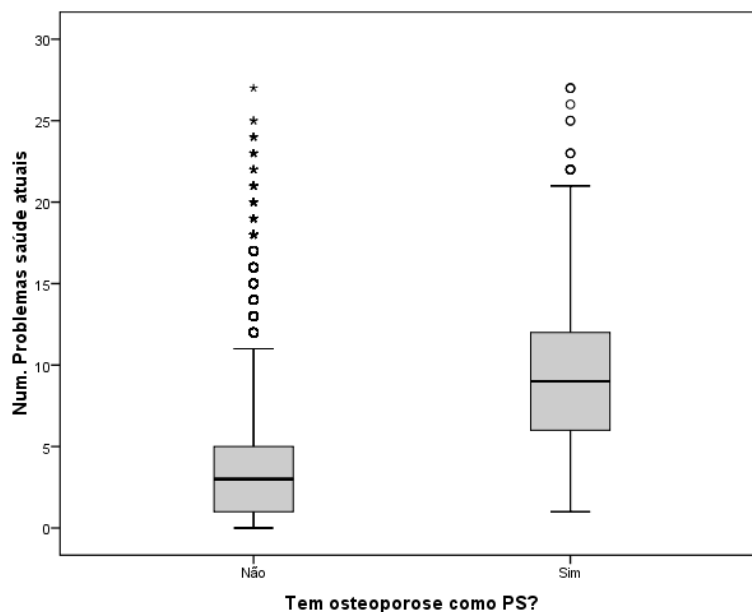


Figura 22 - Distribuição do nº de problemas de saúde nos utentes com e sem osteoporose (N=31129)

Verificou-se que os utentes com osteoporose usavam, em média, um maior **nº de medicamentos** (10,84; DP=5,755), em comparação com os utentes sem osteoporose (4,36; DP=4,386) (Figura 23). Esta diferença mostrou ser estatisticamente significativa ( $t(2485) = -39,61$ ;  $p < 0,001$ ).

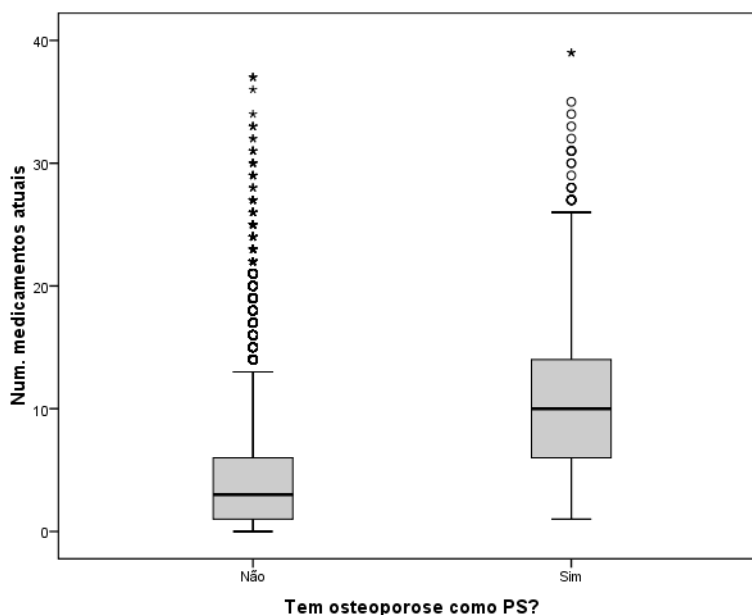


Figura 23 - Distribuição do nº de medicamentos atuais nos utentes com e sem osteoporose (N=31129)



De modo a verificar se existia uma possível associação estatística entre a osteoporose e outras doenças, procedeu-se ao estudo de eventuais variações nos valores de prevalência dos 10 problemas de saúde mais frequentes na população em estudo, entre os utentes com e sem osteoporose. Ficou demonstrada associação estatística entre a osteoporose e todas as doenças estudadas ( $p < 0,001$ ):

- **Dor:** 62,3% dos utentes com osteoporose e 34,4% dos utentes sem osteoporose sofriam de dor.
- **Hipertensão arterial:** 68,3% dos utentes com osteoporose e 31,4% dos utentes sem osteoporose sofriam de hipertensão arterial.
- **Dislipidemia:** 53,5% dos utentes com osteoporose e 22,5% dos utentes sem osteoporose sofriam de dislipidemia.
- **Asma/DPOC:** 30,1% dos utentes com osteoporose e 23,9% dos utentes sem osteoporose sofriam de asma/DPOC.
- **Hiperacidez gástrica/úlceras gástrica ou duodenal:** 49,8% dos utentes com osteoporose e 21,4% dos utentes sem osteoporose sofriam de hiperacidez gástrica/úlceras gástrica ou duodenal.
- **Depressão:** 47,3% dos utentes com osteoporose e 21,4% dos utentes sem osteoporose sofriam de depressão.
- **Risco de tromboembolismo:** 47,8% dos utentes com osteoporose e 18,7% dos utentes sem osteoporose sofriam de risco de tromboembolismo.
- **Ansiedade:** 29,0% dos utentes com osteoporose e 12,5% dos utentes sem osteoporose sofriam de ansiedade.
- **Diabetes:** 22,7% dos utentes com osteoporose e 11,7% dos utentes sem osteoporose sofriam de diabetes.
- **Artrose/artrite:** 36,3% dos utentes com osteoporose e 8,7% dos utentes sem osteoporose sofriam de artrose/artrite.

Relativamente ao tratamento farmacológico da osteoporose, verificou-se que de todos os utentes habituais das farmácias da rede AIPaFaC 3,2% ( $N=992$ ) faziam tratamento antiosteoporótico. No que diz respeito aos utentes que apresentavam osteoporose como problema de saúde ( $N=2486$ ), concluiu-se que apenas 39,9% faziam no momento do estudo tratamento com algum antiosteoporótico (Tabela 25).

Tabela 25 - Osteoporose como problema de saúde vs Tratamento com antiosteoporótico

			Faz tratamento com antiosteoporótico?		
			Não	Sim	Total
Tem osteoporose como problema de saúde?	Não	Frequência	28643	0	28643
		% nos utentes sem osteoporose	100%	0%	100%
	Sim	Frequência	1494	992	2486
		% nos utentes com osteoporose	60,1%	39,9%	100%
	Total	Frequência	30137	992	31129
		% nos utentes habituais	96,8%	3,2%	100%

## Caracterização dos utentes com osteoporose que faziam tratamento antiosteoporótico

Entre os utentes habituais das farmácias da rede AlPaFaC que apresentavam osteoporose como problema de saúde procedeu-se então à caracterização daqueles que faziam na altura do estudo tratamento antiosteoporótico e daqueles sem tratamento atual. Primeiramente concluiu-se que dentro do grupo dos utentes tratados 92,3% eram mulheres e 7,7% eram homens. Quando se comparou estas duas variáveis verificou-se que dos homens que apresentavam osteoporose como problema de saúde apenas 19,5% faziam na altura tratamento antiosteoporótico. No caso das mulheres esta percentagem subiu para os 43,2%. Esta diferença mostrou ser estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

No que diz respeito ao **nº de visitas à farmácia** verificou-se que os utentes com tratamento antiosteoporótico visitaram em média um maior nº de vezes a farmácia (8,23; DP=5,020), em relação aos utentes com osteoporose mas sem tratamento atual (6,61; DP=5,311) (Figura 24). O teste estatístico aplicado demonstrou existir uma diferença estatisticamente significativa entre estes dois grupos ( $t(2484) = -7,63$ ;  $p < 0,001$ ).

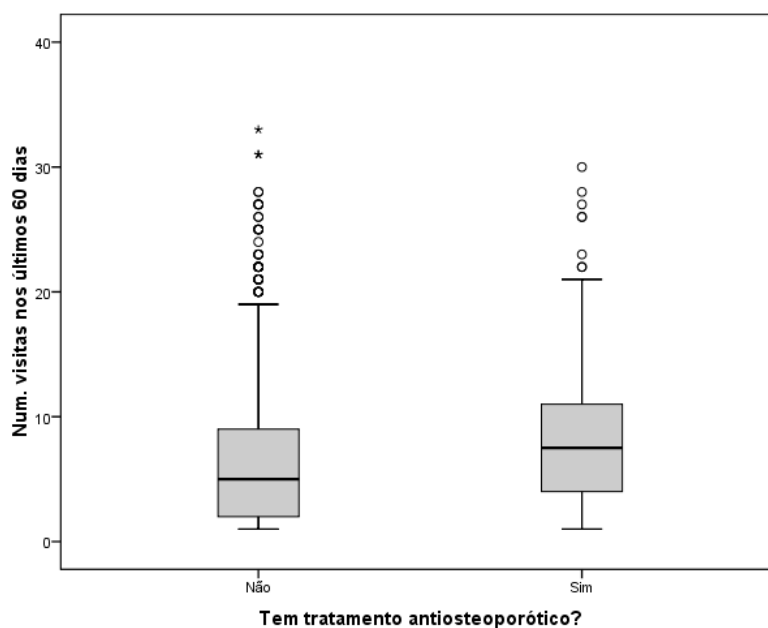


Figura 24 - Distribuição do nº de visitas à farmácia nos últimos 60 dias nos utentes que sofrem de osteoporose com e sem tratamento antiosteoporótico (N=2486)

Em relação ao **nº de problemas de saúde**, existia também uma diferença, apesar de pequena, estatisticamente significativa entre a média desta variável nos utentes com e sem tratamento atual para a osteoporose ( $t(2484) = -2,02$ ;  $p=0,043$ ). Os utentes com osteoporose a fazer tratamento antiosteoporótico apresentaram, em média, um maior nº de problemas de

saúde (9,43; DP=4,272) que os utentes com osteoporose mas sem tratamento atual (9,07; DP=4,381) (Figura 25).

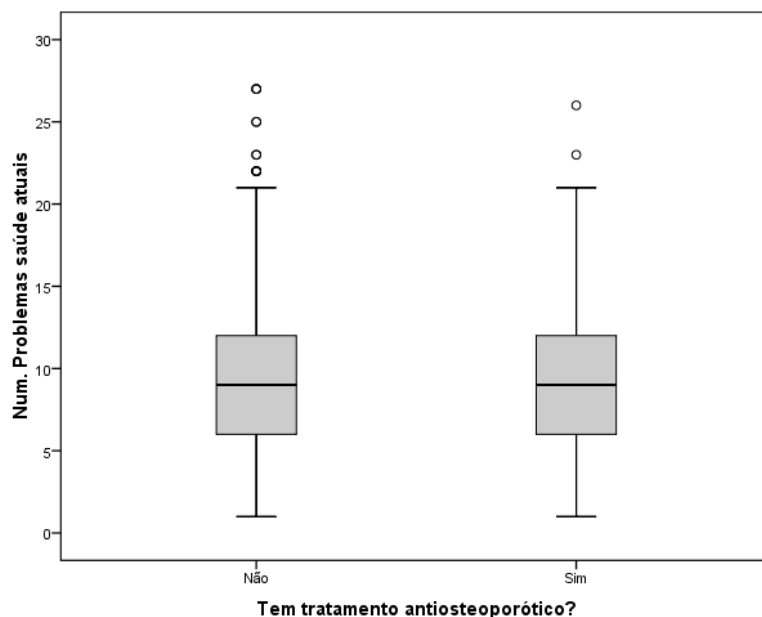


Figura 25 - Distribuição do nº de problemas de saúde nos utentes que sofrem de osteoporose com e sem tratamento antiosteoporótico (N=2486)

Verificou-se, também, que os utentes com osteoporose a fazer tratamento antiosteoporótico usavam, em média, um maior nº de medicamentos (11,18; DP=5,615), em comparação com os utentes com osteoporose mas sem tratamento atual (10,61; DP=5,837) (Figura 26). Esta diferença apesar de reduzida mostrou ser estatisticamente significativa ( $t(2484)=-2,39$ ;  $p=0,017$ ).

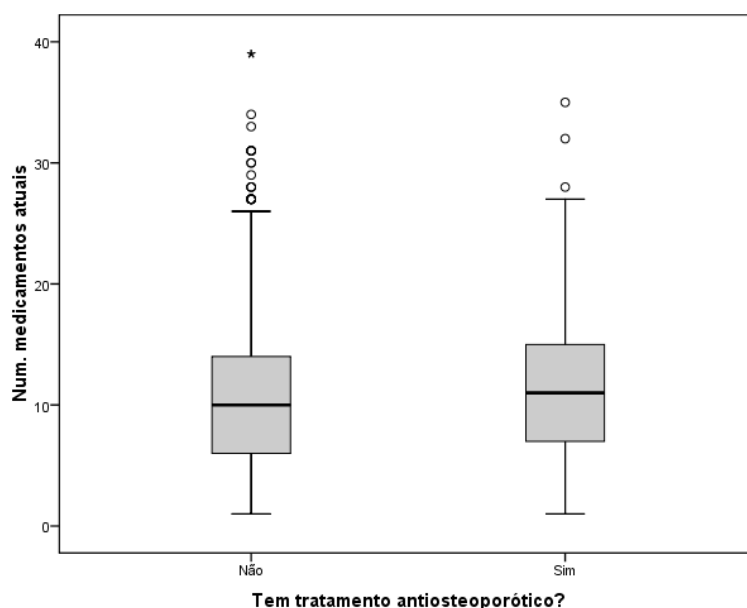


Figura 26 - Distribuição do nº de medicamentos atuais nos utentes que sofrem de osteoporose com e sem tratamento antiosteoporótico (N=2486)

Analizou-se de seguida se existia diferença na prevalência de algumas doenças nos utentes com osteoporose a fazer tratamento antiosteoporótico na altura do estudo e os não tratados. Desta análise concluiu-se que entre os utentes habituais que apresentam osteoporose como problema de saúde:

- **Dor:** 67,5% dos doentes tratados e 58,8% dos doentes não tratados sofriam de dor.
- **Hipertensão arterial:** 67,4% dos doentes tratados e 68,8% dos doentes não tratados sofriam de hipertensão arterial.
- **Dislipidemia:** 51,9% dos doentes tratados e 54,5% dos doentes não tratados sofriam de dislipidemia.
- **Asma/DPOC:** 28,0% dos doentes tratados e 31,5% dos doentes não tratados sofriam de asma/DPOC.
- **Hiperacidez gástrica/úlcera gástrica ou duodenal:** 52,1% dos doentes tratados e 48,3% dos doentes não tratados sofriam de hiperacidez gástrica/úlcera gástrica ou duodenal.
- **Depressão:** 45,6% dos doentes tratados e 48,5% dos doentes não tratados sofriam de depressão.
- **Risco de tromboembolismo:** 46,3% dos doentes tratados e 48,8% dos doentes não tratados sofriam de risco de tromboembolismo.
- **Ansiedade:** 29,5% dos doentes tratados e 28,6% dos doentes não tratados sofriam de ansiedade.
- **Diabetes:** 20,7% dos doentes tratados e 24,1% dos doentes não tratados sofriam de diabetes.
- **Artrose/artrite:** 35,7% dos utentes com osteoporose e 36,7% dos utentes sem osteoporose sofriam de artrose/artrite.

Apenas no caso da dor ( $p < 0,001$ ) e da diabetes ( $p = 0,046$ ) as diferenças encontradas foram estatisticamente significativas. No caso das outras doenças as diferenças não apresentaram significado estatístico ( $p > 0,05$ ).

## Análise qualitativa do tratamento antiosteoporótico

Relativamente aos fármacos antiosteoporóticos a Tabela 26 e a Figura 27 representam o perfil de utilização destes medicamentos. Os fármacos mais utilizados foram o alendronato (N=323), seguido pelo ibandronato (N=283) e risedronato (N=128), todos pertencentes à classe dos bifosfonatos. Não foram encontrados utilizadores de etidronato, elcatonina e zoledronato.

Os resultados da Tabela 26 sugerem que algum ou alguns utentes tinham registo de consumo de mais do que um fármaco antiosteoporótico no seu perfil farmacoterapêutico. Analisou-se este facto com maior profundidade e chegou-se à conclusão que 961 utentes tinham registo atual de apenas um fármaco antiosteoporótico, 30 utentes tinham registo de dois e 1 utente tinha registo de três fármacos para o tratamento da osteoporose.

**Tabela 26 – Prevalência de consumo de antiosteoporóticos entre os utentes habituais das farmácias da rede AIPaFaC (N=31129) e entre os utentes habituais que têm osteoporose como problema de saúde (N=2486).**

Fármaco	Frequência (Nº de utentes)	% dos utentes habituais	% dos utentes com osteoporose
<b>Etidronato</b>	0	0%	0%
<b>Alendronato</b>	323	1,0%	13,0%
<b>Risedronato</b>	128	0,4%	5,1%
<b>Ibandronato</b>	283	0,9%	11,4%
<b>Zoledronato</b>	0	0%	0,0%
<b>Raloxifeno</b>	67	0,2%	2,7%
<b>Bazedoxifeno</b>	43	0,1%	1,7%
<b>Calcitonina</b>	52	0,2%	2,1%
<b>Elcatonina</b>	0	0%	0%
<b>Ranelato de estrôncio</b>	86	0,3%	3,5%
<b>Teriparatida</b>	21	0,1%	0,8%
<b>Hormona paratiroideia</b>	9	0,03%	0,4%
<b>Denosumab</b>	12	0,04%	0,5%

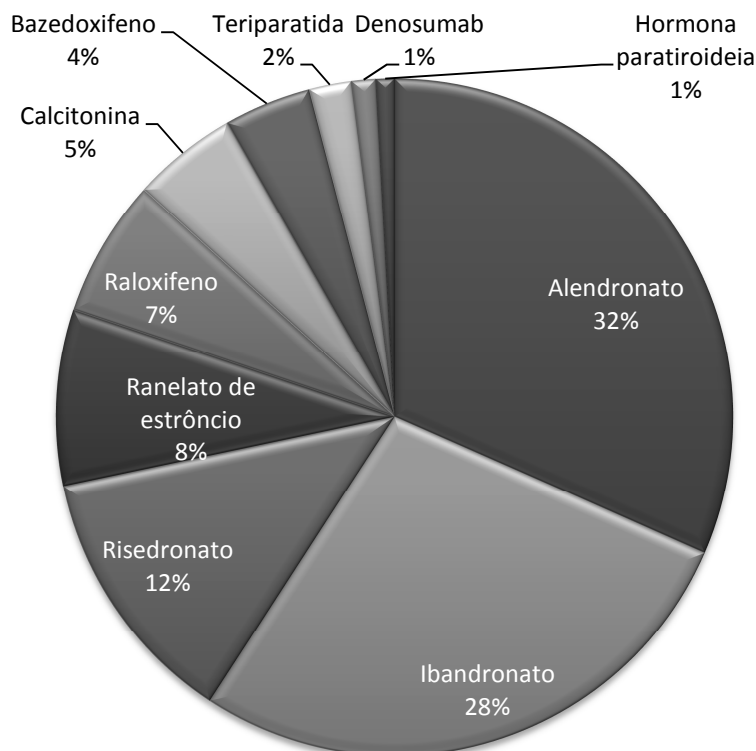


Figura 27 - Perfil de utilização de antiosteoporóticos (N=992)

De seguida, tentou avaliar-se se a prevalência de consumo de antiosteoporóticos era diferente entre homens e mulheres (Tabela 27). Tendo como população base os utentes que visitaram a farmácia nos últimos 60 dias, concluiu-se que o consumo de alendronato ( $p < 0,001$ ), risedronato ( $p < 0,001$ ), ibandronato ( $p < 0,001$ ), raloxifeno ( $p < 0,001$ ), bazedoxifeno ( $p < 0,001$ ), calcitonina ( $p = 0,002$ ), ranelato de estrôncio ( $p < 0,001$ ), hormona paratiroideia ( $p = 0,024$ ) e denosumab ( $p = 0,018$ ) era diferente, de forma estatisticamente significativa, entre homens e mulheres. Apenas a teriparatida não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os dois sexos ( $p = 0,065$ ).

Tabela 27 - Distribuição do nº de utentes que tomam antiosteoporóticos por sexo (N=29366)

Fármaco	Sexo		TOTAL
	Masculino	Feminino	
<b>Alendronato</b>	28	285	313
<b>Risedronato</b>	9	114	123
<b>Ibandronato</b>	17	253	270
<b>Raloxifeno</b>	1	62	63
<b>Bazedoxifeno</b>	1	41	42
<b>Calcitonina</b>	10	39	49
<b>Ranelato de estrôncio</b>	5	79	84
<b>Teriparatida</b>	4	15	19
<b>Hormona paratiroideia</b>	0	8	8
<b>Denosumab</b>	1	11	12

No que diz respeito ao **consumo de cálcio e vitamina D**, concluiu-se que dos utentes habituais das farmácias com osteoporose (N=2486) apenas 21% (N=521) fazia suplementação de cálcio e 27,7% (N=689) tomava vitamina D. Quando se passa para a análise dos utentes habituais que faziam tratamento para a osteoporose estas percentagens sobem ligeiramente, passando para 36% (N=357) no consumo de cálcio e 52% (N=517) no consumo de vitamina D.

Para estudar a suplementação de cálcio e vitamina D no tratamento da osteoporose, analisou-se, entre os utentes a fazer terapêutica para a osteoporose, o consumo de cada antiosteoporótico com o consumo de cálcio e vitamina D.

Os doentes que tomavam denosumab, ranelato de estrôncio e ibandronato foram os que apresentaram uma maior utilização de suplementação de cálcio (75%, 43% e 40,6%, respetivamente) (Tabela 28). Ao contrário dos doentes que faziam terapêutica com raloxifeno, bazedoxifeno e teriparatida, que se destacaram pelo menor consumo de cálcio (22,4%, 27,9% e 28,6%, respetivamente) (Tabela 28).

**Tabela 28 - Consumo de cálcio por fármaco antiosteoporótico, entre os doentes com tratamento para a osteoporose**

Fármaco		Cálcio			p- value
		Não	Sim	TOTAL	
<b>Alendronato</b>	Frequência	211	112	323	0,549
	% nos utilizadores de alendronato	65,3%	34,7%	100,0%	
<b>Risedronato</b>	Frequência	81	47	128	0,854
	% nos utilizadores de risedronato	63,3%	36,7%	100,0%	
<b>Ibandronato</b>	Frequência	168	115	283	0,054
	% nos utilizadores de ibandronato	59,4%	40,6%	100,0%	
<b>Raloxifeno</b>	Frequência	52	15	67	0,016
	% nos utilizadores de raloxifeno	77,6%	22,4%	100,0%	
<b>Bazedoxifeno</b>	Frequência	31	12	43	0,259
	% nos utilizadores bazedoxifeno	72,1%	27,9%	100,0%	
<b>Calcitonina</b>	Frequência	34	18	52	0,832
	% nos utilizadores de calcitonina	65,4%	34,6%	100,0%	
<b>Ranelato de estrôncio</b>	Frequência	49	37	86	0,155
	% nos utilizadores de ranelato estrôncio	57,0%	43,0%	100,0%	
<b>Teriparatida</b>	Frequência	15	6	21	0,474
	% nos utilizadores de teriparatida	71,4%	28,6%	100,0%	
<b>Hormona paratiroideia</b>	Frequência	8	1	9	0,169
	% nos utilizadores de PTH	88,9%	11,1%	100,0%	
<b>Denosumab</b>	Frequência	3	9	12	0,011
	% nos utilizadores de denosumab	25,0%	75,0%	100,0%	

Em relação à vitamina D verificou-se que os doentes que tomavam alendronato (78,9%) e denosumab (75%) tinham um consumo de vitamina D bastante mais elevado que os



doentes que faziam os restantes fármacos (Tabela 29). Por outro lado, os doentes que utilizavam hormona paratiroideia, raloxifeno e bazedoxifeno, apresentaram os valores mais baixos no que diz respeito a suplementação com vitamina D (22,2%, 22,4% e 25,6%, respetivamente) (Tabela 29).

**Tabela 29 - Consumo de vitamina D por fármaco antiosteoporótico, entre os doentes com tratamento para a osteoporose**

Fármaco		Vitamina D			p- value
		Não	Sim	TOTAL	
<b>Alendronato</b>	Frequência	68	255	323	<0,001
	% nos utilizadores de alendronato	21,1%	78,9%	100,0%	
<b>Risedronato</b>	Frequência	75	53	128	0,009
	% nos utilizadores de risedronato	58,6%	41,4%	100,0%	
<b>Ibandronato</b>	Frequência	164	119	283	<0,001
	% nos utilizadores de ibandronato	58,0%	42,0%	100,0%	
<b>Raloxifeno</b>	Frequência	52	15	67	<0,001
	% nos utilizadores de raloxifeno	77,6%	22,4%	100,0%	
<b>Bazedoxifeno</b>	Frequência	32	11	43	<0,001
	% nos utilizadores bazedoxifeno	74,4%	25,6%	100,0%	
<b>Calcitonina</b>	Frequência	32	20	52	0,043
	% nos utilizadores de calcitonina	61,5%	38,5%	100,0%	
<b>Ranelato de estrôncio</b>	Frequência	42	44	86	0,853
	% nos utilizadores de ranelato estrôncio	48,8%	51,2%	100,0%	
<b>Teriparatida</b>	Frequência	14	7	21	0,082
	% nos utilizadores de teriparatida	66,7%	33,3%	100,0%	
<b>Hormona paratiroideia</b>	Frequência	7	2	9	0,096
	% nos utilizadores de PTH	77,8%	22,2%	100,0%	
<b>Denosumab</b>	Frequência	3	9	12	0,110
	% nos utilizadores de denosumab	25,0%	75,0%	100,0%	

Quando se analisou o consumo de cálcio e vitamina D em simultâneo, verificou-se que no geral mais de metade dos doentes que tomavam algum fármaco para a osteoporose não faziam suplementos com cálcio e vitamina D (Tabela 30). A única exceção foi o denosumab, onde 75% dos utentes que faziam tratamento com este fármaco tomavam igualmente suplementação com cálcio e vitamina D.

**Tabela 30 - Consumo de cálcio e vitamina D por fármaco antiosteoporótico, entre os doentes com tratamento para a osteoporose**

Fármaco		Cálcio e Vitamina D			p- value
		Não	Sim	TOTAL	
<b>Alendronato</b>	Frequência	215	108	323	0,600
	% nos utilizadores de alendronato	66,6%	33,4%	100,0%	
<b>Risedronato</b>	Frequência	85	43	128	0,802
	% nos utilizadores de risedronato	66,4%	33,6%	100,0%	
<b>Ibandronato</b>	Frequência	172	111	283	0,052
	% nos utilizadores de ibandronato	60,8%	39,2%	100,0%	
<b>Raloxifeno</b>	Frequência	52	15	67	0,030
	% nos utilizadores de raloxifeno	77,6%	22,4%	100,0%	
<b>Bazedoxifeno</b>	Frequência	32	11	43	0,205
	% nos utilizadores bazedoxifeno	74,4%	25,6%	100,0%	
<b>Calcitonina</b>	Frequência	34	18	52	0,995
	% nos utilizadores de calcitonina	65,4%	34,6%	100,0%	
<b>Ranelato de estrôncio</b>	Frequência	50	36	86	0,137
	% nos utilizadores de ranelato estrôncio	58,1%	41,9%	100,0%	
<b>Teriparatida</b>	Frequência	15	6	21	0,559
	% nos utilizadores de teriparatida	71,4%	28,6%	100,0%	
<b>Hormona paratiroideia</b>	Frequência	8	1	9	0,175
	% nos utilizadores de PTH	88,9%	11,1%	100,0%	
<b>Denosumab</b>	Frequência	3	9	12	0,005
	% nos utilizadores de denosumab	25,0%	75,0%	100,0%	

## Identificação de fatores, relativos a comorbilidades e medicação concomitante, possivelmente associados à osteoporose

Nos 31129 utentes habituais das farmácias, estudou-se a prevalência de osteoporose entre os doentes tratados com **glucocorticoides** e os não tratados (Tabela 31). No grupo dos utentes tratados com glucocorticoides verificou-se que 17,6% apresentavam osteoporose como problema de saúde. Esta percentagem foi mais pequena, 7,7%, quando analisada no grupo de utentes não tratados com glucocorticoides. O teste estatístico aplicado demonstrou a existência de uma associação estatística entre estas duas variáveis (*Pearson Chi-Square* =1,0E2;  $p < 0,001$ ).

Tabela 31 - Tratamento com glucocorticoides vs osteoporose como problema de saúde

		Tem osteoporose como problema de saúde		
		Não	Sim	Total
Faz tratamento com glucocorticoides	Não	28008 92,3%	2350 7,7%	30358 100,0%
	Sim	635 82,4%	136 17,6%	771 100,0%
	Total	28643 92,0%	2486 8,0%	31129 100,0%

De seguida, estudou-se a prevalência de osteoporose entre os doentes tratados com **anticonvulsivantes** e os não tratados (Tabela 32). Verificou-se que os utentes que tomavam anticonvulsivantes apresentavam uma maior prevalência de osteoporose (15,6%) que os não tratados com anticonvulsivantes (7,6%). Ficou, igualmente, demonstrada a associação estatística entre o consumo de anticonvulsivantes e a presença de osteoporose. (*Pearson Chi-Square* =1,18E2;  $p < 0,001$ ).

Tabela 32 - Tratamento com anticonvulsivantes VS osteoporose como problema de saúde

		Tem osteoporose como problema de saúde		
		Não	Sim	Total
Faz tratamento com anticonvulsivantes	Não	27435 92,4%	2263 7,6%	29698 100,0%
	Sim	1208 84,4%	223 15,6%	1431 100,0%
	Total	28643 92,0%	2486 8,0%	31129 100,0%

No que diz respeito a utilização de imunossuppressores da classe dos **inibidores da calcineurina**, verificou-se que os utentes tratados com estes fármacos apresentavam uma maior prevalência de osteoporose (20,6%) que os não tratados (8,0%) (Tabela 33). Ficou também comprovada a associação estatística entre estas duas variáveis (*Fisher's Exact Test*  $p=0,016$ ).

**Tabela 33 - Tratamento com inibidores da calcineurina vs osteoporose como problema de saúde**

		Tem osteoporose como problema de saúde		
		Não	Sim	Total
Faz tratamento com inibidores da calcineurina	Não	28616 92,0%	2479 8,0%	31095 100,0%
	Sim	27 79,4%	7 20,6%	34 100,0%
	Total	28643 92,0%	2486 8,0%	31129 100,0%

Estudou-se também a utilização do **metotrexato**, um fármaco que pode causar hipogonadismo, descrito como fator de risco para a osteoporose. Concluiu-se que 32,1% dos utentes tratados com metotrexato apresentavam osteoporose como problema de saúde. Este valor desceu para 7,9%, no grupo dos não tratados (Tabela 34). O teste estatístico aplicado demonstrou associação estatística entre o consumo de metotrexato e a presença de osteoporose (*Fisher's Exact Test*  $p < 0,001$ ).

**Tabela 34 - Tratamento com metotrexato vs osteoporose como problema de saúde**

		Tem osteoporose como problema de saúde		
		Não	Sim	Total
Faz tratamento com metotrexato	Não	28607 92,1%	2469 7,9%	31076 100,0%
	Sim	36 67,9%	17 32,1%	53 100,0%
	Total	28643 92,0%	2486 8,0%	31129 100,0%

A utilização de **anticoagulantes** está também descrita como fator de risco para a osteoporose. No caso da heparina não fracionado, não foi possível avaliar a sua associação estatística com a osteoporose pois é um fármaco de uso hospitalar, não sendo, portanto, observado nenhum utente na base de dados a fazer este fármaco. Para os anticoagulantes

orais pertencentes à classe dos antagonistas da vitamina K, verificou-se que a prevalência de osteoporose no grupo de doentes tratados com estes fármacos (16,4%) era superior à prevalência de osteoporose no grupo de utentes que não faziam anticoagulação oral (7,8%) (Tabela 35). Existe associação estatística entre estas duas variáveis (*Pearson Chi-Square* =78,35;  $p < 0,001$ ).

Tabela 35 - Tratamento com antagonistas da vitamina K vs osteoporose como problema de saúde

		Tem osteoporose como problema de saúde		
		Não	Sim	Total
Faz tratamento com antagonistas da vitamina K	Não	27973 92,2%	2355 7,8%	30328 100,0%
	Sim	670 83,6%	131 16,4%	801 100,0%
	Total	28643 92,0%	2486 8,0%	31129 100,0%

Procedeu-se também à análise da prevalência de osteoporose entre os utilizadores de lítio. Concluiu-se que 14,3% dos doentes tratados com lítio apresentavam osteoporose como problema de saúde e que no grupo dos não tratados este valor descia para 8,0% (Tabela 36). Não foi encontrada associação estatística entre o consumo de lítio e a presença de osteoporose (*Fisher's Exact Test*  $p=0,278$ ).

Tabela 36 - Tratamento com lítio vs osteoporose como problema de saúde

		Tem osteoporose como problema de saúde		
		Não	Sim	Total
Faz tratamento com lítio	Não	28619 92,0%	2482 8,0%	31101 100,0%
	Sim	24 85,7%	4 14,3%	28 100,0%
	Total	28643 92,0%	2486 8,0%	31129 100,0%

Foi também concluído que a utilização de **antiácidos contendo alumínio** estava estatisticamente associada a presença de osteoporose (*Pearson Chi-Square* = 70,10;  $p < 0,001$ ). Verificou-se que os consumidores deste tipo de antiácidos apresentava uma maior prevalência de osteoporose (16,4%) em comparação com os utentes que não utilizavam estes fármacos (7,8%) (Tabela 37).

Tabela 37 - Tratamento com antiácidos com alumínio vs osteoporose como problema de saúde

		Tem osteoporose como problema de saúde		
		Não	Sim	Total
Faz tratamento com antiácidos com alumínio	Não	28053 92,2%	2370 7,8%	30423 100,0%
	Sim	590 83,6%	116 16,4%	706 100,0%
	Total	28643 92,0%	2486 8,0%	31129 100,0%

No que diz respeito aos **inibidores da aromatase**, mais concretamente letrozole a anastrozole, concluiu-se que a prevalência de osteoporose era superior no grupo de utentes tratados com estes fármacos (35,9%) em comparação com os utentes não tratados (8,0%) (Tabela 38). Ficou também demonstrada a associação estatística entre estas duas variáveis (Fisher's Exact Test  $p < 0,001$ ).

Tabela 38 - Tratamento com inibidores da aromatase vs osteoporose como problema de saúde

		Tem osteoporose como problema de saúde		
		Não	Sim	Total
Faz tratamento com inibidores da aromatase	Não	28618 92,0%	2472 8,0%	31090 100,0%
	Sim	25 64,1%	14 35,9%	39 100,0%
	Total	28643 92,0%	2486 8,0%	31129 100,0%

Também no caso dos **inibidores seletivos da recaptção da serotonina**, ficou demonstrado a associação estatística entre o consumo de fármacos pertencentes a esta classe e a presença de osteoporose (Pearson Chi-Square = 3,31E2;  $p < 0,001$ ). A prevalência de osteoporose entre os consumidores deste tipo de fármacos era superior (17,6%), por comparação com o grupo do não tratados (7,2%) (Tabela 39).

Tabela 39 - Tratamento com ISRS's vs osteoporose como problema de saúde

		Tem osteoporose como problema de saúde		
		Não	Sim	Total
Faz tratamento com ISRS's	Não	26623 92,8%	2056 7,2%	28679 100,0%
	Sim	2020 82,4%	430 17,6%	2450 100,0%
	Total	28643 92,0%	2486 8,0%	31129 100,0%

Ao analisar-se o consumo de **inibidores da bomba de protões** e a presença de osteoporose verificou-se que 18,2% dos utilizadores deste tipo de fármacos apresentavam osteoporose como problema de saúde. Este valor diminuiu para 4,8% no grupo de utentes não tratados com inibidores da bomba de protões (Tabela 40). O teste aplicado demonstrou a associação estatística entre estas duas variáveis (*Pearson Chi-Square* =1,37E3;  $p < 0,001$ ).

Tabela 40 - Tratamento com inibidores da bomba de protões vs osteoporose como problema de saúde

		Tem osteoporose como problema de saúde		
		Não	Sim	Total
Faz tratamento com inibidores bomba de protões	Não	22584 95,2%	1140 4,8%	23724 100,0%
	Sim	6059 81,8%	1346 18,2%	7405 100,0%
	Total	28643 92,0%	2486 8,0%	31129 100,0%

Analisou-se também a utilização de **benzodiazepinas** em doentes com osteoporose, já que estes fármacos estão descritos como fatores de risco de queda e de fratura óssea. Verificou-se que 36,7% dos utentes habituais das farmácias da rede AIPaFaC que sofriam de osteoporose tomavam benzodiazepinas (Tabela 41). Este valor baixou para 15% quando se analisou os utentes sem osteoporose. O teste estatístico aplicado demonstrou que esta diferença era estatisticamente significativa (*Pearson Chi-Square* = 7,76E2;  $p < 0,001$ ).

Tabela 41 - Utilização de benzodiazepinas vs osteoporose como problema de saúde

		Tem osteoporose como problema de saúde		
		Não	Sim	Total
Utiliza benzodiazepinas	Não	24351 85,0%	1573 63,3%	25924 83,3%
	Sim	4292 15,0%	913 36,7%	5205 16,7%
	Total	28643 100,0%	2486 100,0%	31129 100,0%

Por fim, algumas patologias, como por exemplo a arritmia, está descrita como fator de risco de queda e de fratura óssea. Assim, através do consumo de fármacos **antiarrítmicos** tentou estudar-se a prevalência desta doença nos doentes com osteoporose. Concluiu-se que apenas 1,4% dos utentes habituais das farmácias da rede AIPaFaC que sofriam de osteoporose tomavam antiarrítmicos (Tabela 42). Este valor baixou para 0,4% quando se analisou os utentes sem osteoporose. Apesar da diferença encontrada ser pequena, o teste estatístico aplicado demonstrou que esta diferença era estatisticamente significativa (*Pearson Chi-Square*= 39,58;  $p < 0,001$ ).

Tabela 42 - Utiliza fármacos antiarrítmicos vs osteoporose como problema de saúde

		Tem osteoporose como problema de saúde		
		Não	Sim	Total
Utiliza fármacos antiarrítmicos	Não	28519 99,6%	2452 98,6%	30971 99,5%
	Sim	124 0,4%	34 1,4%	158 0,5%
	Total	28643 100,0%	2486 100,0%	31129 100,0%



## Identificação de fatores, relativos a comorbilidades e medicação concomitante, possivelmente associados à utilização de fármacos antiosteoporóticos

No que diz respeito aos **bifosfonatos** verificou-se que 62,5% dos utentes que tomavam bifosfonatos utilizavam igualmente protetores gástricos. No grupo de utentes que faziam tratamento com um antiosteoporótico de outra classe esta percentagem era um pouco menor, cerca de 53% (Tabela 43). Esta diferença mostrou ser estatisticamente significativa (*Pearson Chi-Square*=6,88;  $p=0,009$ ).

Tabela 43 - Utiliza protetores gástricos vs tratamento com bifosfonatos

		Faz tratamento com bifosfonatos?		
		Não	Sim	Total
Utiliza protetores gástricos	Não	122 46,7%	274 37,5%	396 39,9%
	Sim	139 53,3%	457 62,5%	596 60,1%
	Total	261 100,0%	731 100,0%	992 100,0%

Ainda no que diz respeito aos bifosfonatos, avaliou-se o consumo de antibióticos e anti-inflamatórios de uso ocular. Na realidade, apenas 3,8% dos utentes que tomavam bifosfonatos utilizavam igualmente antibióticos e/ou anti-inflamatórios oculares. No grupo de utentes que faziam tratamento com um antiosteoporótico de outra classe esta percentagem era um pouco maior, 4,6%, contudo não foi encontrada diferença estatística (*Pearson Chi-Square*=0,29;  $p=0,589$ ) (Tabela 44).

Tabela 44 - Utiliza antibióticos e/ou anti-inflamatórios oculares vs tratamento com bifosfonatos

		Faz tratamento com bifosfonatos?		
		Não	Sim	Total
Utiliza antibióticos anti-inflamatórios oculares	Não	249 95,4%	703 96,2%	952 96,0%
	Sim	12 4,6%	28 3,8%	40 4,0%
	Total	261 100,0%	731 100,0%	992 100,0%

De seguida estudou-se o consumo de medicamentos antilipídicos e antitrombóticos nos doentes que faziam tratamento com **SERM's (raloxifeno e bazedoxifeno)**. Verificou-se que os utilizadores de SERM's apresentavam um menor consumo de medicamentos antilipídicos (34,5%) quando comparados com os utilizadores de outros fármacos antiosteoporóticos (41,2%) (Tabela 45). Contudo esta diferença não era estatisticamente significativa (*Pearson Chi-Square*=1,77;  $p=0,183$ ).

Tabela 45 - Utiliza fármacos antilipídicos vs tratamento com SERM's

		Faz tratamento com SERM's?		
		Não	Sim	Total
Utiliza antilipídicos	Não	519 58,8%	72 65,5%	591 59,6%
	Sim	363 41,2%	38 34,5%	401 40,4%
	Total	882 100,0%	110 100,0%	992 100,0%

Quando se analisou o consumo de agentes antitrombóticos concluiu-se que o consumo deste tipo de fármacos era menor nos utentes tratados com raloxifeno ou bazedoxifeno, por comparação com os utentes tratados com outro fármaco antiosteoporótico (Tabela 46). Cerca de 4,5% dos utilizadores de SERM's tomavam também algum medicamento antitrombótico. No entanto, o teste estatístico aplicado provou não existir diferença estatística entre estes dois grupos (*Pearson Chi-Square*=2,07;  $p=0,151$ ).

Tabela 46 - Utiliza fármacos antitrombóticos vs tratamento com SERM's

		Faz tratamento com SERM's?		
		Não	Sim	Total
Utiliza antitrombóticos	Não	807 91,5%	105 95,5%	912 91,9%
	Sim	75 8,5%	5 4,5%	80 8,1%
	Total	882 100,0%	110 100,0%	992 100,0%

Dado o potencial efeito analgésico da **calcitonina**, avaliou-se o consumo de analgésicos e anti-inflamatórios nos utilizadores deste fármaco antiosteoporótico. Verificou-se contudo

que os utentes que faziam tratamento com calcitonina apresentavam um maior consumo de analgésicos/anti-inflamatórios (71,2%) comparativamente aos utentes que faziam tratamento com outro fármaco antiosteoporótico (67,0%) (Tabela 47). Esta diferença não apresentou significado estatístico (Pearson Chi-Square=0,38; p=0,537).

**Tabela 47 - Utiliza analgésicos/anti-inflamatórios vs tratamento com calcitonina**

		Faz tratamento com calcitonina?		
		Não	Sim	Total
Utiliza analgésicos e/ou anti-inflamatórios	Não	310 33,0%	15 28,8%	325 32,8%
	Sim	630 67,0%	37 71,2%	667 67,2%
	Total	940 100,0%	52 100,0%	992 100,0%

No que diz respeito aos utilizadores de **ranelato de estrôncio** verificou-se que 7,0% destes utilizavam também algum fármaco antitrombótico (Tabela 48). Este valor era ligeiramente inferior ao encontrado no grupo de utentes que utilizavam outros fármacos antiosteoporóticos (8,2%). Esta pequena diferença encontrada não mostrou ser estatisticamente significativa (Pearson Chi-Square=0,15; p=0,698).

**Tabela 48 - Utiliza fármacos antitrombóticos vs tratamento com ranelato de estrôncio**

		Faz tratamento com ranelato de estrôncio?		
		Não	Sim	Total
Utiliza antitrombóticos	Não	832 91,8%	80 93,0%	912 91,9%
	Sim	74 8,2%	6 7,0%	80 8,1%
	Total	906 100,0%	86 100,0%	992 100,0%

## Prevalência da osteoporose e do seu tratamento

Como algumas das farmácias estudadas eram farmácias únicas na vila onde se localizavam, procedeu-se ao cálculo da prevalência de osteoporose e do seu tratamento na população dessas mesmas vilas. Assim, recorrendo às fórmulas apresentadas nos métodos e aos dados relativos às farmácias consideradas únicas na vila, construiu-se a Tabela 49 e calculou-se a prevalência total de osteoporose e a prevalência total de tratamento da osteoporose.

**Tabela 49 - Prevalência da osteoporose e do seu tratamento nas vilas onde existe uma única farmácia**

Vila	Farmácia	Nº utentes com osteoporose	Nº utentes com tratamento antiosteoporótico	Nº total habitantes	Prevalência Osteoporose	Prevalência Tratamento
Alange	4	100	39	1994	5,0%	2,0%
Alconchel	7	116	41	1894	6,1%	2,2%
Nogales	214	48	36	719	6,7%	5,0%
Guadiana del Caudillo	226	170	50	2530	6,7%	2,0%
Puebla de Obando	253	131	67	1945	6,7%	3,4%

Por fim, para estudar algumas diferenças entre homens e mulheres, procedeu-se também ao cálculo da prevalência do tratamento da osteoporose por sexo e da prevalência de tratamento da osteoporose por sexo (Tabela 50).

**Tabela 50 - Prevalência de osteoporose por sexo e prevalência de tratamento da osteoporose por sexo, nas vilas onde existe uma única farmácia**

Vila	Prevalência osteoporose mulheres	Prevalência osteoporose homens	Prevalência tratamento mulheres	Prevalência tratamento homens
Alange	9,1%	1,1%	3,8%	0,2%
Alconchel	11,0%	1,2%	4,0%	0,3%
Nogales	11,0%	2,3%	8,2%	1,7%
Guadiana del Caudillo	10,7%	2,7%	3,5%	0,4%
Puebla de Obando	11,7%	1,8%	6,2%	0,7%

## Discussão

### Caracterização dos utentes e das farmácias da rede AIPaFaC

As 20 farmácias estudadas continham no total 52034 registos de utentes. Após aplicar o critério de exclusão explicado anteriormente verificou-se que mais de 59% (N=31129) destes registos pertenciam a utentes habituais das farmácias da rede AIPaFaC, ou seja, utentes que tinham visitado a farmácia nos últimos 60 dias. A maioria destes utentes era do sexo feminino (58,1%). Apesar de alguma concordância, comparando estes dados com os dados populacionais relativos à província de Badajoz verifica-se que existe uma pequena diferença na percentagem de homens e mulheres. Os dados do INE revelam que 50,4% da população de Badajoz é do sexo feminino.<sup>(128)</sup> Relativamente à variável sexo é importante referir a ausência desta informação em alguns registos de utentes. Apesar de o nº de utentes sem registo da variável sexo ser um pouco elevado, dada a dimensão da amostra esta ausência torna-se pouco relevante. Durante a análise dos dados relacionados com a idade dos doentes, verificou-se algumas irregularidades. O elevado nº de população muito jovem, com muitos problemas de saúde, despertou para a possibilidade de haver um problema com esta variável. Após uma análise mais aprofundada concluiu-se que esta variável não era confiável. Provavelmente isto decorreu de um problema a nível do modo de como esta variável foi inserida na base de dados. Esta inserção foi feita mediante a leitura do cartão eletrónico de saúde. Este sistema não era igual em todas as farmácias e verificou-se que em algumas delas este sistema não estava a ser confiável, apenas no que diz respeito à variável idade. Assim sendo desprezou-se todas as análises que entravam em linha de conta com a idade dos utentes. Mediante o observado esta foi a melhor opção a tomar. É de referir que esta variável poderia ser útil para interpretar alguns dos resultados obtidos e assim sendo não houve possibilidade de avaliar ao certo a sua influência. No entanto este facto não invalidou o objetivo principal do estudo.

Na realidade as principais limitações encontradas durante a elaboração deste trabalho foram aquelas relacionadas com a base de dados utilizada. Quando se faz um estudo mediante uma base dados já existente as análises têm que se limitar à informação disponível na base de dados. Outra limitação tem a ver com o facto de os doentes só serem eliminados da base de dados quando o farmacêutico sabe que eles morreram. Para contornar este problema restringiu-se a análise aos doentes que visitaram a farmácia nos últimos 60 dias, partindo do princípio que seria o tempo médio que um doente crónico precisa para voltar à farmácia e adquirir nova medicação. Apesar do critério de exclusão utilizado poderão ter sido incluídos no estudo clientes esporádicos que visitaram a farmácia nos últimos 60 dias e terem sido

excluídos clientes habituais que por alguma razão extraordinária ficaram 60 dias sem visitar a sua farmácia, contudo este número será muito reduzido. Apesar destas limitações, existem vários estudos que comprovam a confiabilidade dos registos informáticos das farmácias como ferramenta para estimar a exposição a fármacos.<sup>(133)</sup> Na realidade, os dados recolhidos na farmácia são considerados uma boa ferramenta para a realização de estudos epidemiológicos, principalmente no que diz respeito ao estudo de doenças crónicas.<sup>(134)</sup>

Relativamente à caracterização das farmácias, observou-se que as farmácias estudadas apresentavam características diferentes entre si, tanto no que diz respeito à sua dimensão, ao sexo, nº de problemas de saúde, nº de medicamentos atuais e nº de visitas dos seus utentes. Todos estes aspetos poderão ser influenciados pela localização das farmácias, pelas características da população que a farmácia serve, pelo facto de serem ou não farmácias únicas na vila. Relativamente a esta última característica, serem farmácias únicas na vila, estudou-se as possíveis diferenças entre estas farmácias e as restantes. Com esta análise pretendeu-se avaliar as semelhanças e diferenças existentes entre os respetivos utentes. Ficou demonstrado que existia uma diferença estatisticamente significativa no sexo, no nº médio de problemas de saúde, no nº médio de medicamentos atuais e no nº médio de visitas dos utentes das farmácias consideradas únicas na vila e dos utentes das restantes farmácias ( $p < 0,001$ ). Verificou-se que os utentes das farmácias únicas na vila apresentaram em média um maior nº de problemas de saúde, um maior nº de medicamentos atuais e visitaram em média mais vezes a farmácias. Concluiu-se que as farmácias únicas na vila eram estatisticamente diferentes das restantes farmácias também no que diz respeito a algumas das doenças mais prevalentes na população em estudo, nomeadamente a dor, dislipidemia, asma/DPOC, ansiedade e artrose/artrite. Estas diferenças poderão estar associadas, por exemplo, às diferentes características da população das farmácias únicas na vila, ao facto de estas se localizarem num meio mais rural, onde existe diferentes níveis de cuidados de saúde. Recorrendo aos dados do INE relativos aos municípios em causa (Alange, Alconchel, Nogales, Gadiana del Caudillo e Puebla de Obando) verificou-se que a maioria deles tinha uma percentagem de habitantes com 65 ou mais anos entre os 20 e 21%. Na realidade, este valor é um pouco mais elevado que a média da província de Badajoz, que é cerca de 18%.<sup>(135)</sup> Todo um conjunto de fatores sociais, económicos e sociodemográficos, como por exemplo a idade, poderá explicar e contribuir para a diferença observada. Contudo, em relação à prevalência de problemas de saúde como a hipertensão arterial, diabetes, depressão e risco de tromboembolismo as farmácias únicas na vila mostraram ser semelhantes às restantes farmácias. Também para o caso da osteoporose foi verificada esta semelhança. Este resultado

acaba por conferir alguma robustez à análise da prevalência de osteoporose e do seu tratamento na população das vilas onde existe uma única farmácia.

Antes de caracterizar os doentes com osteoporose, procedeu-se à caracterização dos utentes habituais das farmácias AIPaFaC. Verificou-se que em média cada utente apresentava 4,16 problemas de saúde, consumia em média 4,88 medicamentos e visitou em média a farmácia 3,81 vezes. Concluiu-se também que em relação a estas três variáveis existia diferença estatisticamente significativa entre homens e mulheres ( $p < 0,001$ ). No geral as mulheres apresentavam um maior nº de problemas de saúde, um maior nº de medicamentos atuais e visitaram em média a farmácia um maior nº de vezes. Estas diferenças apesar de terem significado estatístico podem, no entanto, não ser clinicamente relevantes pois, na verdade, os valores obtidos foram muito próximos. Esta diferença estatística resulta do facto de se estar a trabalhar com uma amostra muito grande. No que diz respeito às doenças mais prevalentes na população em estudo verificou-se que a dor, a depressão, a ansiedade e a artrose/artrite eram mais prevalentes entre as mulheres. Por outro lado, a hipertensão arterial, a dislipidemia, a asma/DPOC, a hiperacidez gástrica/úlcera gástrica ou duodenal, o risco de tromboembolismo e a diabetes eram mais prevalentes nos homens. Algumas destas diferenças entre homens e mulheres vão de encontro às prevalências destas doenças encontradas em outros estudos. Por exemplo no caso da diabetes, um estudo recente que avaliou a prevalência desta doença na população portuguesa concluiu que esta era maior nos homens (14,2%) do que nas mulheres (9,5%).<sup>(136)</sup> Por outro lado, regra geral as mulheres apresentam um maior risco de desenvolver uma depressão do que os homens.<sup>(137)</sup> Tal facto acaba por confirmar a qualidade da base de dados utilizada, conferindo robustez aos resultados obtidos.

### Caracterização dos utentes com osteoporose

Passando, então, para o ponto central deste trabalho, chegou-se à conclusão que cerca de 8% dos utentes habituais das farmácias da rede AIPaFaC apresentavam a osteoporose como problema de saúde. Como era de esperar esta prevalência era maior nas mulheres (11,9%) que nos homens (3%). Verificou-se que os doentes com osteoporose apresentavam em média um maior nº de problemas de saúde, um maior nº de medicamentos atuais e que visitaram um maior nº de vezes as farmácias. Todas estas diferenças apresentaram significado estatístico ( $p < 0,001$ ). Verificou-se, também, a existência de uma associação estatística entre a osteoporose e as doenças mais prevalentes na população estudada, nomeadamente, dor, hipertensão arterial, dislipidemia, asma/DPOC, hiperacidez gástrica, depressão, risco de

tromboembolismo, ansiedade, diabetes e artrose/artrite. Ficou demonstrado que, regra geral, os doentes com osteoporose apresentavam uma maior prevalência das doenças referidas anteriormente. Todas estas diferenças poderão estar associadas ao facto de a osteoporose ser uma doença característica da população com mais idade, população esta que se caracteriza pela polimedicação e por apresentar um maior nº de problemas de saúde. Sendo assim, estes resultados vão de encontro ao que era esperado. Neste caso devia-se efetuar uma análise para ajustar os resultados relativamente às idades dos utentes, contudo como já foi citado anteriormente a variável idade não pode ser alvo de estudo.

Quando se estudou o tratamento farmacológico da osteoporose verificou-se que 3,2% (N=992) dos utentes habituais das farmácias da rede AIPaFaC tinham registo no seu perfil farmacoterapêutico atual de algum fármaco antiosteoporótico e que dos doentes que apresentavam osteoporose como problema de saúde, apenas 39,9% (N=992) faziam, no momento do estudo, tratamento com algum antiosteoporótico. Este grupo de utentes que atualmente não fazia nenhum tratamento para a osteoporose mas que apresentava a doença, provavelmente algures no passado teve registo de medicação antiosteoporótica. Contudo esta medicação poderá ter sido descontinuada por iniciativa ou mal diagnóstico do médico ou por iniciativa do próprio doente. Esta descontinuação pode também alertar para a possibilidade de falta de adesão terapêutica dos doentes. Relativamente ao problema da adesão à terapêutica e persistência, uma recente meta-análise concluiu que um terço a metade dos doentes com osteoporose não toma a sua medicação como lhes foi prescrita e que a não adesão normalmente ocorre pouco depois do início do tratamento.<sup>(138)</sup> Este dado é no entanto preocupante, pois mostra que em muitos casos a osteoporose poderá ser uma doença não tratada.

Na realidade, a principal indicação dos fármacos antiosteoporóticos é o tratamento da osteoporose, mas alguns deles estão também indicados como terapêutica da doença de Paget. Esta doença contudo tem uma prevalência muito baixa, e assim a % de doentes que poderá utilizar os medicamentos em causa para o seu tratamento é muito pequena e acaba por introduzir uma margem de erro aceitável. Por exemplo um estudo realizado em Espanha concluiu que a prevalência da Doença de Paget era menos de 1%, em indivíduos com idades compreendidas entre os 55 e 75 anos.<sup>(139)</sup>

O registo de osteoporose num utente que não se encontra a fazer tratamento antiosteoporótico pode também acontecer devido a um erro de prescrição/dispensa. Se ocorrer um erro de aviamento de um fármaco antiosteoporótico, e se este engano não for detetado pelo farmacêutico ou utente, o problema de saúde osteoporose fica registado na



ficha do utente. Contudo é de realçar que a possibilidade de isto acontecer seria mínima pois, como o sistema de prescrição utilizado nas farmácias estudadas é a receita eletrónica, teria de haver simultaneamente um engano do médico, farmacêutico e utente. Para além disso, o próprio sistema informático alerta o farmacêutico aquando da dispensa de um medicamento que não se encontra no perfil farmacoterapêutico do utente. Este alerta surge sobre a forma de uma pergunta e obriga o farmacêutico a confirmar que realmente o utente está a iniciar nova terapêutica. Este alerta permite ao farmacêutico a deteção de um possível engano por parte do médico.

De seguida, caracterizou-se os utentes habituais das farmácias com osteoporose que faziam na altura do estudo tratamento antiosteoporótico e estudou-se a hipótese de haver diferenças, relativas a algumas variáveis, entre este grupo e os utentes com osteoporose mas sem utilização atual de antiosteoporóticos. Como era de esperar, verificou-se que a maioria dos doentes a fazer tratamento osteoporótico eram do sexo feminino (92,3%). Concluiu-se também que o nível de tratamento da osteoporose era estatisticamente diferente entre homens e mulheres ( $p < 0,001$ ). Na realidade, da totalidade dos homens que sofriam de osteoporose apenas 19,5% fazia na altura do estudo terapêutica antiosteoporótica. No caso das mulheres esta percentagem subiu um pouco para os 43,2%. É um facto que a osteoporose é uma doença tipicamente feminina, contudo é de realçar que, neste caso, os homens estavam a ser claramente subtratados em relação a este problema de saúde. Na comparação entre os utentes com osteoporose a fazer tratamento antiosteoporótico e os utentes com osteoporose não tratados verificou-se, também, que havia diferença estatística no que diz respeito às variáveis nº de visitas à farmácia ( $p < 0,001$ ), nº de problemas de saúde ( $p = 0,043$ ) e nº de medicamentos atuais ( $p = 0,017$ ). Regra geral, os doentes tratados visitaram a farmácia um maior nº de vezes, apresentavam um maior nº de problemas de saúde e utilizavam um maior nº de medicamentos. É de notar contudo que no que diz respeito ao nº de problemas de saúde e ao nº de medicamentos as diferenças encontradas, apesar de estatisticamente significativas, foram mínimas, o que põe em causa a sua relevância clínica. Quando se analisou se existia diferença na prevalência de algumas doenças entre estes dois grupos de doentes (tratados e não tratados), chegou-se à conclusão que apenas no caso da dor ( $p < 0,001$ ) e da diabetes ( $p = 0,046$ ) existia diferença estatística. Nesta análise o possível efeito da variável idade perde importância pois foram selecionados apenas os doentes com osteoporose e não a totalidade dos utentes habituais das farmácias. Na realidade, a diferença mais acentuada verificou-se no problema de saúde dor. Entre os doentes com osteoporose, a dor era mais prevalente nos doentes tratados (67,5%) que no grupo dos não tratados (58,8%). O grupo dos doentes

tratados poderia corresponder ao grupo onde a doença estava mais avançada e o facto de apresentarem mais dor pode justificar o não abandono da terapêutica. Sendo a osteoporose muitas vezes uma doença assintomática, a menor prevalência de dor poderá justificar por exemplo o abandono da terapêutica por parte dos utentes pertencentes ao grupo dos não tratados.

### Análise qualitativa do tratamento antiosteoporótico

Relativamente ao consumo de fármacos antiosteoporóticos concluiu-se que os bifosfonatos eram a classe mais utilizada, nomeadamente o alendronato, ibandronato e risedronato. Dos utentes habituais das farmácias da rede AlPaFaC que tomavam antiosteoporóticos, 32% utilizavam alendronato, 28% ibandronato e 12% risedronato. Estes três fármacos eram seguidos pelo ranelato de estrôncio (8%), raloxifeno (7%), calcitonina (5%), bazedoxifeno (4%), teriparatida (2%), denosumab (1%) e hormona paratiroideia (1%). Não houve registo de nenhum utente a fazer etidronato, zoledronato e elcatonina. Estes resultados são consistentes com os consumos de fármacos que atuam no osso e no metabolismo do cálcio, apresentados pelo Observatório do Medicamento e Produtos de Saúde, num estudo publicado em 2007. No 1.º quadrimestre de 2007, os bifosfonatos representavam 62,3% da utilização de MAOMC no mercado português, seguidos pela vitamina D (24,5%), raloxifeno (8,1%), ranelato de estrôncio (3,1%), calcitonina (2,0%) e por fim a teriparatida.<sup>(121)</sup>

Estes resultados vêm de encontro às orientações para o tratamento da osteoporose que recomendam os bifosfonatos como primeira linha de terapêutica e seguem o padrão observado em outros estudos.<sup>(15, 140, 141)</sup> Contudo verificou-se que o 2º bifosfonato mais utilizado era o ácido ibandrónico ou ibandronato. Este fármaco surgiu depois do alendronato e do risedronato, contudo nos ensaios clínicos não demonstrou eficácia na diminuição do risco de fratura da anca, apenas na fratura vertebral.<sup>(88)</sup> O facto de existir em apresentação de dose mensal, poderá ser um fator em seu favor, contudo segundo a SEIOMM não deverá ser adotado como terapêutica *standard* para a osteoporose pós-menopausa.<sup>(14)</sup> Outro facto que merece destaque é o consumo de calcitonina. Os dados de eficácia deste fármaco são relativamente reduzidos, comparativamente com as restantes alternativas terapêuticas, e ao longo dos anos o seu consumo tem vindo a decrescer.<sup>(121, 141)</sup> Apesar de a calcitonina não ser dos fármacos mais utilizados pelos utentes habituais das farmácias da rede AlPaFaC, verificou-se que 52 utentes faziam tratamento com este fármaco. Provavelmente, este valor irá descer abruptamente, pois as últimas recomendações da Agência Europeia do Medicamento referem que a calcitonina deixará de ser indicada como tratamento da osteoporose pós-menopausa, já

que os benefícios não superam os riscos para esta indicação.<sup>(103)</sup> É de realçar, que nos últimos anos têm surgido vários alertas de segurança relativamente a alguns fármacos antiosteoporóticos, alertas estes que acabam por limitar muito a sua utilização e abrir caminho à entrada no mercado de novas terapêuticas.

Outro dado importante que se verificou durante a análise da utilização dos vários fármacos antiosteoporóticos foi que na ficha de alguns utentes havia registo de mais do que um fármaco para a osteoporose. Este facto poderá ser justificado, por exemplo, pela alteração de terapêutica antiosteoporótica. Contudo desperta para a possibilidade de existir doentes que fazem mais do que um fármaco antiosteoporótico, o que vai contra as várias orientações para o tratamento da osteoporose.

Na análise da utilização dos fármacos antiosteoporóticos por sexo verificou-se que, como era de esperar, existia diferença estatística no consumo da maioria dos fármacos entre homens e mulheres ( $p < 0,05$ ), à exceção da teriparatida. O fármaco mais utilizado entre os doentes do sexo masculino era o alendronato, seguido pelo ibandronato, calcitonina, risedronato, ranelato de estrôncio, teriparatida, e por fim, com registo de um utilizador, o denosumab, raloxifeno e bazedoxifeno. Aqui é de destacar o facto de os moduladores seletivos do recetor do estrogénio não estarem indicados em doentes do sexo masculino. Para além disso os bifosfonatos com indicação para o tratamento da osteoporose no homem são o alendronato e o risedronato, contudo também aqui se verificou uma maior utilização de ibandronato relativamente ao risedronato.<sup>(14)</sup>

Tal como descrito em outros estudos, concluiu-se que o consumo de suplementos de cálcio e vitamina D nos doentes com osteoporose encontra-se longe do ideal.<sup>(140)</sup> Na realidade verificou-se que, ao contrário do que é recomendado, a maioria dos utentes com osteoporose e dos utentes a fazer tratamento antiosteoporótico não faziam suplementação com cálcio e vitamina D. A única exceção foi o denosumab, onde 75% dos utentes que faziam tratamento com este fármaco tomavam igualmente suplementação com cálcio e vitamina D. Nos ensaios clínicos, a eficácia de todos os fármacos antiosteoporóticos foi estudada juntamente com a toma de suplementos de cálcio e vitamina D. Contudo, o que se verificou foi que apenas 36% dos utentes habituais das farmácias da rede AIPaFaC que faziam tratamento antiosteoporótico utilizavam suplementos de cálcio. Esta percentagem subiu ligeiramente quando se passou para a análise da suplementação de vitamina D (52%). O maior consumo de vitamina D está provavelmente associado ao facto de existir um fármaco antiosteoporótico, o ácido alendrónico, para o qual existe uma apresentação que tem associada colecalciferol na sua composição. Estes resultados estão de acordo com os encontrados num estudo realizado em

Portugal, publicado em 2009, onde foram avaliados 1517 participantes no âmbito do seguimento de uma coorte de adultos residentes na cidade do Porto e onde se concluiu que das mulheres que faziam terapêutica com antiosteoporóticos apenas 43% utilizavam suplementos de cálcio (sozinho ou em associação com vitamina D).<sup>(140)</sup> No caso do presente estudo, verificou-se que os doentes que tomavam alendronato (78,9%) e denosumab (75%) tinham um consumo de vitamina D bastante mais elevado que os doentes que faziam os restantes fármacos. No caso do alendronato é de notar que existia diferença estatística ( $p < 0,001$ ) entre o consumo de vitamina D nos utentes que tomavam alendronato e nos utentes que tomavam os restantes antiosteoporóticos. Contudo esta diferença estatística foi perdida quando se entrou em linha de conta com o cálcio ( $p = 0,600$ ). Em relação ao cálcio, verificou-se que os doentes que tomavam denosumab, ranelato de estrôncio e ibandronato foram os que apresentaram uma maior utilização de suplementação de cálcio (75%, 43% e 40,6%, respetivamente). Estes resultados demonstraram que a maioria dos utentes a fazer terapêutica com o recente fármaco denosumab cumpria as orientações relativas à suplementação de cálcio e vitamina D.

### Identificação de fatores, relativos a comorbilidades e medicação concomitante, possivelmente associados à osteoporose

Como já foi explicado anteriormente, a osteoporose é uma doença de origem multifatorial e existem numerosos fatores relacionados com a doença e com a sua principal consequência, o risco de fratura óssea.<sup>(14)</sup> Na realidade a osteoporose induzida por fármacos é comum e tem um impacto significativo na morbilidade e mortalidade de doentes que sofrem de problemas de saúde crónicos e debilitantes. O número de medicamentos reconhecidos como fatores de risco para a osteoporose é cada vez maior.<sup>(41, 42)</sup> Assim sendo, foi estudado a influência e possível associação estatística entre o consumo de alguns fármacos descritos como fatores de risco para a osteoporose e a prevalência da própria doença. Tratando-se de um estudo transversal, é de referir que esta possível associação é apenas de carácter estatístico, não implica causalidade.

Em primeiro lugar analisou-se a prevalência de osteoporose em doentes tratados e não tratados com glucocorticoides, a principal causa de osteoporose secundária. Verificou-se que a prevalência de osteoporose era superior no grupo de doentes tratados com glucocorticoides (17,6%) em comparação com o grupo de doentes não tratados com glucocorticoides (7,7%). Como era de esperar, conclui-se que havia associação estatística entre o consumo de glucocorticoides e a osteoporose ( $p < 0,001$ ). Como não se possuía, de uma forma confiável, informação relacionada com a data de início da terapêutica, não foi possível

avaliar a duração do tratamento ou a relação temporal entre o consumo de glucocorticoides e a osteoporose. Assim, por exemplo, não foi possível analisar se doentes com terapêuticas prolongadas de glucocorticoides, se encontravam a fazer terapêutica preventiva para a osteoporose, como indicado nas orientações terapêuticas.<sup>(14)</sup>

Os anticonvulsivantes estão também associados a uma diminuição da densidade mineral óssea e a um aumento no risco de fraturas. Também aqui se verificou que os utentes que tomavam anticonvulsivantes apresentavam uma maior prevalência de osteoporose (15,6%) que os não tratados com anticonvulsivantes (7,6%), ficando demonstrada a associação estatística entre estas duas variáveis ( $p < 0,001$ ). O mesmo foi comprovado para os inibidores da calcineurina, metotrexato, antagonistas da vitamina K, antiácidos contendo alumínio, inibidores seletivos da recaptção da serotonina e inibidores da bomba de prótons. O grupo de doentes que tomava estes fármacos apresentou uma maior prevalência de osteoporose por comparação com o grupo dos não tratados ( $p < 0,001$ ). Também no caso dos inibidores da aromatase (letrozole e anastrozole) foi encontrada associação estatística com a presença de osteoporose ( $p < 0,001$ ). Na realidade, a presença de osteoporose foi consideravelmente superior no grupo de utentes tratados com estes fármacos (35,9%) em comparação com os utentes não tratados (8,0%). Contudo é necessário ter em atenção que esta associação pode estar a ser influenciada pelo facto destes fármacos serem utilizados em doentes oncológicos, cujos esquemas de quimioterapia incluem também muitas vezes glucocorticoides.

No caso do lítio, apesar de se ter verificado que a prevalência de osteoporose era superior no grupo de utilizadores de lítio (14,3%) por comparação com os não utilizadores (8,0%), concluiu-se que não havia associação estatística entre o consumo deste fármaco e a presença de osteoporose ( $p = 0,278$ ). Este resultado deveu-se provavelmente ao facto de existirem poucos utilizadores deste fármaco.

As benzodiazepinas são outro grupo de fármacos descritos como fatores de risco de fratura óssea, principalmente pelo seu aumento no risco de quedas.<sup>(48)</sup> Os resultados obtidos demonstraram existir uma associação estatística entre a utilização de benzodiazepinas e a osteoporose. Verificou-se que 36,7% dos utentes habituais das farmácias da rede AIPaFaC que sofriam de osteoporose tomavam benzodiazepinas. Este resultado torna-se preocupante, pois tendo em conta que os doentes que sofrem de osteoporose já têm um risco acrescido de fratura de fragilidade, e sendo as benzodiazepinas um fator de risco de quedas, principalmente em doentes idosos, estes utentes encontram-se numa situação de risco grave. Aqui o farmacêutico poderá adquirir um papel importante alertando o utente ou mesmo o médico para esta situação, de forma a minimizar o risco em que o doente se encontra.

A arritmia e também os fármacos antiarrítmicos podem ter efeitos no doente que contribuem para o aumento do risco de queda.<sup>(49)</sup> Neste caso verificou-se que apenas 1,4% dos utentes habituais das farmácias da rede AIPaFaC que sofriam de osteoporose tomavam antiarrítmicos e que existia associação estatística entre o consumo deste tipo de fármacos e a osteoporose ( $p < 0,001$ ). Este valor acaba por ser reduzido, contudo é importante ter em atenção que este grupo de utentes é um grupo de risco que deve ser acompanhado e alertado para os riscos que apresenta.

Apesar de não ser possível demonstrar uma associação causal, os valores apresentados e a comprovação da associação estatística vêm então confirmar a importância do consumo destes medicamentos como fatores de risco para a osteoporose. Assim sendo, é muito importante ter uma atenção redobrada aos doentes que tomam este tipo de fármacos, de modo a intervir e prevenir o desenvolvimento da osteoporose e a ocorrência de fraturas osteoporóticas. Para além disso, é importante referir que alguns destes fármacos, nomeadamente os anticonvulsivantes e as benzodiazepinas, para além de interferirem no metabolismo ósseo, também interferem no estado de consciência do doente. Assim sendo, o consumo deste tipo de fármacos está também associado ao aumento do risco de quedas e consequentemente aumento do risco de fraturas de fragilidade.

### **Identificação de fatores, relativos a comorbilidades e medicação concomitante, possivelmente associados à utilização de fármacos antiosteoporóticos**

Tendo em conta os efeitos adversos e as contraindicações de alguns fármacos antiosteoporóticos, nomeadamente bifosfonatos, SERM's, calcitonina e ranelato de estrôncio, procedeu-se a análise do consumo de certos medicamentos nos doentes tratados e não tratados com estes mesmos antiosteoporóticos.

Estando descrito os potenciais efeitos irritantes na mucosa do trato gastrointestinal superior dos bifosfonatos, analisou-se o consumo de protetores gástricos nos utentes tratados com estes fármacos. Verificou-se que os doentes que tomavam bifosfonatos apresentavam um maior consumo de protetores gástricos, por comparação com os doentes que tomavam outros antiosteoporóticos. Esta diferença mostrou ser estatisticamente significativa ( $p=0,009$ ). Conclui-se assim que os doentes a tomar bifosfonatos apresentavam mais problemas gastroesofágicos. Este facto poderá ou não estar associado à toma desta classe de fármacos, contudo devido aos seus efeitos adversos esta poderá ser uma possibilidade. Para além dos efeitos a nível gástrico dos bifosfonatos, estão também descritos alguns efeitos infecciosos e inflamatórios a nível oftálmico.<sup>(36)</sup> Concluiu-se contudo que não existia diferença estatística no

consumo de antibióticos e/ou anti-inflamatórios de uso ocular entre os doentes tratados com bifosfonatos e os doentes tratados com outro antiosteoporótico ( $p=0,589$ ).

Vários estudos têm vindo a demonstrar o efeito dos SERM's a nível do perfil lipídico, nomeadamente na diminuição do colesterol total e colesterol LDL.<sup>(92, 95)</sup> Neste estudo verificou-se que os utilizadores de SERM's apresentavam um menor consumo de medicamentos antidislipidémicos (34,5%) quando comparados com os utilizadores de outros fármacos antiosteoporóticos (41,2%), contudo esta diferença não mostrou ser estatisticamente significativa ( $p=0,183$ ).

Tanto os SERM's como o ranelato de estrôncio estão contraindicados em doentes com história ativa ou passada de tromboembolismo venoso. Estudou-se então a possível associação entre o consumo de fármacos antitrombóticos com indicação para o TEV e o consumo destes antiosteoporóticos. Verificou-se que 4,5% dos utentes tratados com raloxifeno ou bazedoxifeno e 7,0% dos utentes tratados com ranelato de estrôncio utilizavam também alguns dos agentes antitrombóticos analisados. Em ambos os casos, o consumo de antitrombóticos foi inferior nos doentes tratados com SERM's e ranelato de estrôncio comparativamente com os doentes tratados com fármacos antiosteoporóticos de outras classes. Estas diferenças contudo não apresentaram significado estatístico ( $p > 0,05$ ). Apesar dos valores encontrados serem pequenos, alertam para a possibilidade de estes antiosteoporóticos estarem a ser usados em doentes de risco. Estes casos devem no entanto ser alvo de uma análise mais pormenorizada pois alguns dos fármacos antitrombóticos em causa podem também ser utilizados em outras situações clínicas que não o TEV.

Tentou-se também confirmar os potenciais efeitos analgésicos da calcitonina, analisando-se o consumo de analgésicos e anti-inflamatórios nos doentes tratados com este antiosteoporótico. Ao contrário do esperado verificou-se que os doentes tratados com calcitonina apresentavam um maior consumo de analgésicos e anti-inflamatórios, por comparação com os doentes tratados com outro antiosteoporótico. Cerca de 71% dos utentes que tomavam calcitonina apresentavam consumo de algum fármaco analgésico/anti-inflamatório. Apesar de se poder por em causa a ação analgésica da calcitonina, a diferença encontrada não apresentou significado estatístico ( $p > 0,05$ ), não podendo tirar-se então nenhuma conclusão concreta.

## Prevalência de Osteoporose e do seu Tratamento

Por fim, fez-se uma estimativa da prevalência total e por sexo da osteoporose e do seu tratamento nas vilas de farmácia única. Para este cálculo, partiu-se do pressuposto que todos

os habitantes dessa vila eram potenciais utentes da única farmácia aí existente e não de outra existente numa outra localidade. Este pressuposto é acompanhado de uma limitação. Apesar de pouco provável, poderá existir algum habitante que por motivos diversos não é utente da farmácia em causa, ou vice-versa. Contudo, se se tiver em conta que a província de Badajoz é contigua ao Alentejo e que apresenta uma estrutura geográfica semelhante, com vilas isoladas, com distâncias consideráveis entre si, a limitação apresentada perde importância pois a probabilidade de ocorrer torna-se muito pequena. Como foi explicado, este cálculo foi feito com base na utilização de antiosteoporóticos. No caso da osteoporose este cálculo é pertinente pois os fármacos utilizados para o tratamento desta doença são muito específicos e para além disso, por norma, cada doente toma apenas um fármaco antiosteoporótico. Não é contudo possível garantir que todos os fármacos sejam utilizados apenas para o tratamento da osteoporose, pois alguns destes fármacos têm também indicação para a Doença de Paget. Contudo, como já foi referido, esta doença apresenta uma prevalência muito reduzida e logo a margem de erro introduzida torna-se aceitável.

Assim sendo, chegou-se à conclusão que a prevalência de osteoporose nas vilas Alange, Alconchel, Nogales, Guadiana del Caudillo e Puebla de Obando era 5%, 6,1%, 6,7%, 6,7% e 6,7%, respetivamente. Os valores apresentados, principalmente os últimos quatro acabam por ser bastante próximos, podendo concluir-se que a prevalência de osteoporose era cerca de 6%. Este valor vem de encontro, por exemplo, ao apresentado em Portugal no 4º Inquérito Nacional de Saúde (6,3%).<sup>(34)</sup> Quando se analisou a população feminina e masculina em separado verificou-se que, como era de esperar, a prevalência de osteoporose era superior nas mulheres. A prevalência de osteoporose nas mulheres das vilas Alange, Alconchel, Nogales, Guadiana del Caudillo e Puebla de Obando era 9,1%, 11%, 11%, 10,7% e 11,7%. No caso dos homens os valores foram relativamente mais baixos, nomeadamente, 1,1% em Alange, 1,2% em Alconchel, 2,3% em Nogales, 2,7% em Guadiana del Caudillo e 1,8% em Puebla de Obando. Um ponto positivo destas estimativas é que existe uma certa concordância nos valores obtidos nas diferentes vilas. Apesar das diferentes abordagens metodológicas, estes resultados são também relativamente consistentes com outros estudos já publicados. Um estudo realizado em mulheres espanholas, em 2001, concluiu que a prevalência de osteoporose, determinada através de DEXA da coluna vertebral, era de 11,13% (IC 95% 9,4-12,8%). Quando o cálculo foi feito com base na DEXA do colo do fémur os valores de prevalência de osteoporose baixaram para 4,29% (IC 95% 3,2-5,4%). Os autores concluíram que no geral 12,73% da população espanhola feminina tinha osteoporose vertebral ou femoral.<sup>(142)</sup> Um estudo realizado em mulheres pós-menopausa com mais de 50 anos, na



região de Valência, verificou que a prevalência de osteoporose densitométrica era de 27,0%, quando avaliada na coluna vertebral e 15,1% no que diz respeito ao colo do fémur. Também em Espanha, um estudo publicado, utilizando como método de diagnóstico a ultrassonografia de calcâneo, concluiu que, aplicando os critérios da OMS, 1,5% dos homens e 5,9% das mulheres com idades entre os 51 e 70 anos sofriam de osteoporose.<sup>(143)</sup> A maioria dos estudos realizados nesta área incide apenas na população com mais de 50 anos. É de notar que no estudo apresentado nesta dissertação não foi possível estratificar a população por idades, ou seja os resultados apresentados englobam mulheres e homens de todas as idades.

No caso do tratamento da osteoporose verificou-se que a prevalência deste nas vilas Alange, Alconchel, Nogales, Guadiana del Caudillo e Puebla de Obando era de 2%, 2,2%, 5,0%, 2,0% e 3,4%, respetivamente. No que diz respeito à prevalência do tratamento da osteoporose em mulheres esta foi de 3,8% Alange, 4% em Alconchel, 8,2% em Nogales, 3,5% em Guadiana del Caudillo e 6,2% em Puebla de Obando. A prevalência de tratamento da osteoporose nos homens das vilas Alange, Alconchel, Nogales, Guadiana del Caudillo e Puebla de Obando era 0,2%, 0,3%, 1,7%, 0,4% e 0,7%, respetivamente. Apesar de alguns valores serem bastante semelhantes, verificou-se que em Nogales e Puebla de Obando havia uma maior percentagem de habitantes com tratamento para a osteoporose. Este facto pode alertar para a possibilidade de existir alguma diferença a nível dos cuidados médicos destas zonas e também de poder estar a ocorrer um subtratamento dos habitantes das outras vilas. Alguns dos valores apresentados são consistentes com os encontrados em outros estudos. Contudo é de realçar que as diferentes populações estudadas e as várias abordagens metodológicas utilizadas podem justificar algumas das diferenças encontradas. Por exemplo, no Reino Unido, um estudo conduzido em nove clínicas gerais encontrou um valor de prevalência de tratamento da osteoporose de 1,1%.<sup>(144)</sup> Em Portugal, um estudo conduzido numa coorte de adultos residentes na cidade do Porto verificou que o tratamento com antiosteoporóticos foi reportado por 11,4% das mulheres e 1,2% dos homens.<sup>(140)</sup> Segundo o 4º INS, 3,9% das mulheres com 45 ou mais anos residentes em Portugal Continental referiram ter tomado, nas duas semanas anteriores a entrevista, medicamentos ou hormonas para a menopausa ou para a osteoporose receitados por um médico e comprados numa farmácia. O consumo foi mais prevalente nas mulheres entre os 55 e os 64 anos (12,6%).<sup>(34)</sup>

A osteoporose é uma doença de origem multifatorial e existem numerosos fatores relacionados com o risco da doença e com o risco de quedas e fratura óssea. A terapêutica farmacológica da osteoporose engloba a utilização de suplementos alimentares de cálcio e vitamina D, de fármacos com ação antirreabsortiva e ação anabolizante. Para alguns deles,

cada vez mais, existem preocupações de segurança, que acabam por limitar a sua utilização e exigir um maior acompanhamento dos doentes. Assim sendo, o farmacêutico pode desempenhar um papel importante no controlo e gestão da osteoporose. Em primeiro lugar, pode ter um papel importante através da identificação de doentes de risco, como por exemplo utilizadores crónicos de terapia com glucocorticoides. Para além disso, deve desempenhar um papel relevante no aconselhamento e educação do doente, tanto no que diz respeito a utilização da terapêutica antiosteoporótica, como na importância do cálcio, vitamina D, exercício físico e adesão à terapêutica.<sup>(145)</sup>

## Conclusão

Com a realização deste estudo concluiu-se que 8% dos utentes habituais das farmácias da rede AIPaFaC apresentavam osteoporose como problema de saúde, e que destes apenas 39,9% faziam terapêutica antiosteoporótica na altura do estudo. A maioria dos doentes com osteoporose eram do sexo feminino e por comparação com os restantes utentes da população em estudo, apresentavam um maior nº de comorbilidades, de medicação concomitante e visitavam mais vezes a farmácia. Encontrou-se associação estatística entre a osteoporose e as doenças mais prevalentes na população estudada, nomeadamente, dor, hipertensão arterial, dislipidemia, asma/DPOC, hiperacidez gástrica, depressão, risco de tromboembolismo, ansiedade, diabetes e artrose/artrite. Concluiu-se que havia diferenças estatísticas relacionadas com o sexo, nº de problemas de saúde, nº de medicamentos, nº de visitas à farmácia e quanto à prevalência de dor e diabetes, entre os doentes com osteoporose a fazer tratamento na altura do estudo e os utentes com osteoporose não tratados. Aqui verificou-se um subtratamento dos homens relativamente às mulheres.

No que diz respeito ao tratamento da osteoporose, concluiu-se que a classe de fármacos mais utilizada era os bifosfonatos. O ácido alendrónico ou alendronato foi o fármaco antiosteoporótico mais utilizado (32%), seguido pelo ibandronato (28%) e risedronato (12%). Estes três fármacos foram seguidos pelo ranelato de estrôncio (8%), raloxifeno (7%), calcitonina (5%), bazedoxifeno (4%), teriparatida (2%), denosumab (1%) e hormona paratiroideia (1%). Verificou-se ainda que a maioria dos utentes com osteoporose e dos utentes a fazer tratamento antiosteoporótico não faziam suplementação com cálcio e vitamina D. Assim sendo, concluiu-se que apesar de os resultados encontrados serem consistentes com os obtidos em outros estudos, em alguns pontos o tratamento da osteoporose não está completamente de acordo com as orientações terapêuticas existentes.

A osteoporose foi associada a alguns fatores de risco da doença e de fratura óssea. Concluiu-se que os utentes que faziam terapêutica com alguns fármacos, nomeadamente, glucocorticoides, anticonvulsivantes, inibidores da calcineurina, metotrexato, antagonistas da vitamina K, antiácidos contendo alumínio, inibidores seletivos da recaptção da serotonina, inibidores da bomba de protões ou inibidores da aromatase (letrozole e anastrozole) apresentavam uma maior prevalência de osteoporose ( $p < 0,001$ ). Foi também encontrada associação estatística entre a osteoporose e alguns fatores de risco de quedas, nomeadamente o consumo de benzodiazepinas e de antiarrítmicos. Cerca de 37% dos utentes que sofriam de osteoporose tomavam benzodiazepinas. Chegou-se à conclusão que uma percentagem

considerável de doentes com osteoporose se encontrava numa situação de risco de fratura acrescido.

Relativamente aos fármacos antiosteoporóticos ficou apenas provada a associação estatística entre a utilização de bifosfonatos e o consumo de protetores gástricos. Verificou-se que os utentes a tomar bifosfonatos apresentavam um maior consumo de protetores gástricos por comparação com os utentes tratados com outra classe de antiosteoporóticos.

Por fim, chegou-se à conclusão que, nas vilas analisadas, a prevalência de osteoporose era em média de 6,2%, com os valores obtidos a variarem entre 5,0% e 6,7%. Relativamente à prevalência do tratamento de osteoporose, os valores calculados variaram entre os 2,0% e os 5,0%, apresentando um valor médio de 2,9%.

Em Portugal e Espanha, assim como no resto da Europa, a osteoporose e as suas manifestações mais graves, as fraturas do colo do fémur, constituem um importante problema de saúde pública com tendência para se agravar no futuro. É importante então alertar a população para esta doença, assim como para a sua prevenção e tratamento.

## Bibliografia

1. Widmaier, E; Raff, H; Strang, K. Vander's Human Physiology - The Mechanisms of Body Function. 10th ed: McGraw-Hill; 2006.
2. Young, B; Heath, JW. Wheater Histologia Funcional - Texto e Atlas em Cores. 4th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
3. O'Connell, MB. Prescription drug therapies for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. J Manag Care Pharm. 2006 Jul;12(6 Suppl A):S10-9; quiz S26-8.
4. Patrício, JP; Oliveira, P; Faria, MT; Pérez, MB; Pereira, J. Osteoporose Induzida por Corticóides. Arquivos de Medicina. 2006;20(5-6):173-8.
5. Sandhu, SK; Hampson, G. The pathogenesis, diagnosis, investigation and management of osteoporosis. J Clin Pathol. 2011 Dec;64(12):1042-50.
6. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. 2000 [2011-07-11]; 17(1): 1-36:[Available from: [http://www.burtonsys.com/osteo\\_NIHstatement.htm](http://www.burtonsys.com/osteo_NIHstatement.htm)].
7. Kanis, JA; Devogelaer, JP; Gennari, C. Practical guide for the use of bone mineral measurements in the assessment of treatment of osteoporosis: a position paper of the European foundation for osteoporosis and bone disease. The Scientific Advisory Board and the Board of National Societies. Osteoporos Int. 1996;6(3):256-61.
8. Alexander, IM. Pharmacotherapeutic management of osteoporosis and osteopenia. Nurse Pract. 2009 Jun;34(6):30-40; quiz 1.
9. Gates, BJ; Sonnett, TE; Duvall, CA; Dobbins, EK. Review of osteoporosis pharmacotherapy for geriatric patients. Am J Geriatr Pharmacother. 2009 Dec;7(6):293-323.
10. Riggs, BL; Melton, LJ, 3rd. Involutional osteoporosis. N Engl J Med. 1986 Jun 26;314(26):1676-86.
11. Gass, M; Dawson-Hughes, B. Preventing osteoporosis-related fractures: an overview. Am J Med. 2006 Apr;119(4 Suppl 1):S3-S11.
12. Rachner, TD; Khosla, S; Hofbauer, LC. Osteoporosis: now and the future. Lancet. Apr 9;377(9773):1276-87.
13. Kanis, JA; Burlet, N; Cooper, C; Delmas, PD; Reginster, JY; Borgstrom, F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2008 Apr;19(4):399-428.
14. Macías, JG; Gay, NG; Alonso, CG; Barquero, L; Torres, MM; Delgado, M, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. Rev Clin Esp. 2008;208(Supl 1):1-24.
15. Tavares, V; Canhão, H; Gomes, J; Simões, E; Romeu, J; Coelho P, ea. Recomendações para o Diagnóstico e Terapêutica da Osteoporose. Acta Reumatológica Portuguesa. 2007;32:49-59.
16. WHO. Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis:. Geneva: World Health Organization 1994. Report No.: 843.
17. Bagger, YZ; Tanko, LB; Alexandersen, P; Hansen, HB; Qin, G; Christiansen, C. The long-term predictive value of bone mineral density measurements for fracture risk is independent of the site of measurement and the age at diagnosis: results from the Prospective Epidemiological Risk Factors study. Osteoporos Int. 2006;17(3):471-7.
18. Marshall, D; Johnell, O; Wedel, H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. Bmj. 1996 May 18;312(7041):1254-9.
19. Cranney, A; Jamal, SA; Tsang, JF; Josse, RG; Leslie, WD. Low bone mineral density and fracture burden in postmenopausal women. Cmaj. 2007 Sep 11;177(6):575-80.

20. Sanders, KM; Nicholson, GC; Watts, JJ; Pasco, JA; Henry, MJ; Kotowicz, MA, et al. Half the burden of fragility fractures in the community occur in women without osteoporosis. When is fracture prevention cost-effective? *Bone*. 2006 May;38(5):694-700.
21. Wainwright, SA; Marshall, LM; Ensrud, KE; Cauley, JA; Black, DM; Hillier, TA, et al. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 May;90(5):2787-93.
22. Pasco, JA; Seeman, E; Henry, MJ; Merriman, EN; Nicholson, GC; Kotowicz, MA. The population burden of fractures originates in women with osteopenia, not osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2006;17(9):1404-9.
23. Baim, S; Leslie, WD. Assessment of Fracture Risk. *Curr Osteoporos Rep*. 2012 Jan 26.
24. Leslie, WD; Schousboe, JT. A Review of Osteoporosis Diagnosis and Treatment Options in New and Recently Updated Guidelines on Case Finding Around the World. *Curr Osteoporos Rep*. Jun 8.
25. Kanis, JA; Johnell, O; Oden, A; Johansson, H; McCloskey, E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008 Apr;19(4):385-97.
26. Organization, WH. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Summary Report of a WHO Scientific Group. Geneva: WHO2007.
27. Kanis, JA; Oden, A; Johansson, H; Borgstrom, F; Strom, O; McCloskey, E. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone*. 2009 May;44(5):734-43.
28. Cooper, C; Campion, G; Melton, LJ, 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int*. 1992 Nov;2(6):285-9.
29. Melton, LJ, 3rd; Chrischilles, EA; Cooper, C; Lane, AW; Riggs, BL. Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res*. 1992 Sep;7(9):1005-10.
30. Randell, A; Sambrook, PN; Nguyen, TV; Lapsley, H; Jones, G; Kelly, PJ, et al. Direct clinical and welfare costs of osteoporotic fractures in elderly men and women. *Osteoporos Int*. 1995;5(6):427-32.
31. Reginster, JY; Burlet, N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone*. 2006 Feb;38(2 Suppl 1):S4-9.
32. Johnell, O; Kanis, JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006 Dec;17(12):1726-33.
33. Gullberg, B; Johnell, O; Kanis, JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int*. 1997;7(5):407-13.
34. Lucas, R; Monjardino, MT. Estado da Reumatologia em Portugal. *Observatório Nacional das Doenças Reumáticas* 2010 Abril;
35. Branco, JC; Felicissimo, P; Monteiro, J. [Epidemiology of hip fractures and its social and economic impact. A revision of severe osteoporosis current standard of care]. *Acta Reumatol Port*. 2009 Jul-Sep;34(3):475-85.
36. GEIOS, GdEeldlOdISEdCOeT. Guía de Práctica Clínica - Osteoporosis. Multimédica Proyectos SL, editor2010.
37. Salvador, L; Tena, M; Fernández-Llimós, F; Izquierdo, J. La osteoporosis - Consejos para no romperse. Valencia: Generalitat. Conselleria de Sanitat; 2011.
38. Siris, ES; Brenneman, SK; Barrett-Connor, E; Miller, PD; Sajjan, S; Berger, ML, et al. The effect of age and bone mineral density on the absolute, excess, and relative risk of fracture in postmenopausal women aged 50-99: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos Int*. 2006;17(4):565-74.
39. Nguyen, ND; Pongchaiyakul, C; Center, JR; Eisman, JA; Nguyen, TV. Identification of high-risk individuals for hip fracture: a 14-year prospective study. *J Bone Miner Res*. 2005 Nov;20(11):1921-8.
40. Sweet, MG; Sweet, JM; Jeremiah, MP; Galazka, SS. Diagnosis and treatment of osteoporosis. *Am Fam Physician*. 2009 Feb 1;79(3):193-200.
41. Pitts, CJ; Kearns, AE. Update on medications with adverse skeletal effects. *Mayo Clin Proc*. 2011 Apr;86(4):338-43; quiz 43.

42. Mazziotti, G; Canalis, E; Giustina, A. Drug-induced osteoporosis: mechanisms and clinical implications. *Am J Med.* 2010 Oct;123(10):877-84.
43. Luz Rentero, M; Carbonell, C; Casillas, M; Gonzalez Bejar, M; Berenguer, R. Risk factors for osteoporosis and fractures in postmenopausal women between 50 and 65 years of age in a primary care setting in Spain: a questionnaire. *Open Rheumatol J.* 2008;2:58-63.
44. Woolf, AD; Akesson, K. Preventing fractures in elderly people. *Bmj.* 2003 Jul 12;327(7406):89-95.
45. Cohen, O; Rais, T; Lepkifker, E; Vered, I. Lithium carbonate therapy is not a risk factor for osteoporosis. *Horm Metab Res.* 1998 Sep;30(9):594-7.
46. Zamani, A; Omrani, GR; Nasab, MM. Lithium's effect on bone mineral density. *Bone.* 2009 Feb;44(2):331-4.
47. Ray, WA; Griffin, MR; Downey, W. Benzodiazepines of long and short elimination half-life and the risk of hip fracture. *Jama.* 1989 Dec 15;262(23):3303-7.
48. Herings, RM; Stricker, BH; de Boer, A; Bakker, A; Sturmans, F. Benzodiazepines and the risk of falling leading to femur fractures. Dosage more important than elimination half-life. *Arch Intern Med.* 1995 Sep 11;155(16):1801-7.
49. Lee, HC; TI Huang, K; Shen, WK. Use of antiarrhythmic drugs in elderly patients. *J Geriatr Cardiol.* 2011 Sep;8(3):184-94.
50. Roche, JJ; Wenn, RT; Sahota, O; Moran, CG. Effect of comorbidities and postoperative complications on mortality after hip fracture in elderly people: prospective observational cohort study. *Bmj.* 2005 Dec 10;331(7529):1374.
51. Jahelka, B; Dorner, T; Terkula, R; Quittan, M; Broll, H; Erlacher, L. Health-related quality of life in patients with osteopenia or osteoporosis with and without fractures in a geriatric rehabilitation department. *Wien Med Wochenschr.* 2009 May;159(9-10):235-40.
52. Center, JR; Nguyen, TV; Schneider, D; Sambrook, PN; Eisman, JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet.* 1999 Mar 13;353(9156):878-82.
53. Randell, AG; Nguyen, TV; Bhalerao, N; Silverman, SL; Sambrook, PN; Eisman, JA. Deterioration in quality of life following hip fracture: a prospective study. *Osteoporos Int.* 2000;11(5):460-6.
54. Leibson, CL; Tosteson, AN; Gabriel, SE; Ransom, JE; Melton, LJ. Mortality, disability, and nursing home use for persons with and without hip fracture: a population-based study. *J Am Geriatr Soc.* 2002 Oct;50(10):1644-50.
55. Konnopka, A; Jerusel, N; Konig, HH. The health and economic consequences of osteopenia- and osteoporosis-attributable hip fractures in Germany: estimation for 2002 and projection until 2050. *Osteoporos Int.* 2009 Jul;20(7):1117-29.
56. Burge, R; Dawson-Hughes, B; Solomon, DH; Wong, JB; King, A; Tosteson, A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res.* 2007 Mar;22(3):465-75.
57. Haentjens, P; Magaziner, J; Colon-Emeric, CS; Vanderschueren, D; Milisen, K; Velkeniers, B, et al. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med.* 2010 Mar 16;152(6):380-90.
58. Silverman, SL. Quality-of-life issues in osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2005 Mar;7(1):39-45.
59. Ensrud, KE; Thompson, DE; Cauley, JA; Nevitt, MC; Kado, DM; Hochberg, MC, et al. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. Fracture Intervention Trial Research Group. *J Am Geriatr Soc.* 2000 Mar;48(3):241-9.
60. Kado, DM; Browner, WS; Palermo, L; Nevitt, MC; Genant, HK; Cummings, SR. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med.* 1999 Jun 14;159(11):1215-20.



61. Nevitt, MC; Ettinger, B; Black, DM; Stone, K; Jamal, SA; Ensrud, K, et al. The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. *Ann Intern Med.* 1998 May 15;128(10):793-800.
62. Hasserijs, R; Karlsson, MK; Jonsson, B; Redlund-Johnell, I; Johnell, O. Long-term morbidity and mortality after a clinically diagnosed vertebral fracture in the elderly--a 12- and 22-year follow-up of 257 patients. *Calcif Tissue Int.* 2005 Apr;76(4):235-42.
63. Reginster, JY. Antifracture efficacy of currently available therapies for postmenopausal osteoporosis. *Drugs.* 2011 Jan 1;71(1):65-78.
64. Foundation, NO. Calcium: What You Should Know? [07 February 2012]; Available from: <http://www.nof.org/aboutosteoporosis/prevention/calcium>.
65. Gennari, C. Calcium and vitamin D nutrition and bone disease of the elderly. *Public Health Nutr.* 2001 Apr;4(2B):547-59.
66. Tang, BM; Eslick, GD; Nowson, C; Smith, C; Bensoussan, A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet.* 2007 Aug 25;370(9588):657-66.
67. Bischoff-Ferrari, HA; Dawson-Hughes, B; Willett, WC; Staehelin, HB; Bazemore, MG; Zee, RY, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *Jama.* 2004 Apr 28;291(16):1999-2006.
68. Lewiecki, EM. Current and emerging pharmacologic therapies for the management of postmenopausal osteoporosis. *J Womens Health (Larchmt).* 2009 Oct;18(10):1615-26.
69. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento - Fosavance 70 mg/2800 UI comprimidos. 2010.
70. Khosla, S; Burr, D; Cauley, J; Dempster, DW; Ebeling, PR; Felsenberg, D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007 Oct;22(10):1479-91.
71. Pazianas, M; Miller, P; Blumentals, WA; Bernal, M; Kothawala, P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clin Ther.* 2007 Aug;29(8):1548-58.
72. Green, J; Czanner, G; Reeves, G; Watson, J; Wise, L; Beral, V. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. *Bmj.* 2010;341:c4444.
73. Rodriguez Palomar, G; Pellicer Jacomet, MA. [What can we do about the long-term use of bisphosphonates? Fractures and atrial fibrillation]. *Aten Primaria.* 2011 Aug;43(8):395-7.
74. Sambrook, P; Cooper, C. Osteoporosis. *Lancet.* 2006 Jun 17;367(9527):2010-8.
75. Chavassieux, PM; Arlot, ME; Reda, C; Wei, L; Yates, AJ; Meunier, PJ. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest.* 1997 Sep 15;100(6):1475-80.
76. AEMPS. Ficha Técnica - Osteum 200 mg comprimidos. 2011.
77. Cranney, A; Guyatt, G; Krolicki, N; Welch, V; Griffith, L; Adachi, JD, et al. A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2001;12(2):140-51.
78. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento - Fosamax 70 mg. 2010.
79. Black, DM; Reiss, TF; Nevitt, MC; Cauley, J; Karpf, D; Cummings, SR. Design of the Fracture Intervention Trial. *Osteoporos Int.* 1993;3 Suppl 3:S29-39.
80. Ensrud, KE; Black, DM; Palermo, L; Bauer, DC; Barrett-Connor, E; Quandt, SA, et al. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk: results from the Fracture Intervention Trial. *Arch Intern Med.* 1997 Dec 8-22;157(22):2617-24.
81. Cummings, SR; Black, DM; Thompson, DE; Applegate, WB; Barrett-Connor, E; Musliner, TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without



vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *Jama*. 1998 Dec 23-30;280(24):2077-82.

82. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento - Actonel 35 mg comprimidos. 2010.

83. Harris, ST; Watts, NB; Genant, HK; McKeever, CD; Hangartner, T; Keller, M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Jama*. 1999 Oct 13;282(14):1344-52.

84. Reginster, J; Minne, HW; Sorensen, OH; Hooper, M; Roux, C; Brandi, ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int*. 2000;11(1):83-91.

85. McClung, MR; Geusens, P; Miller, PD; Zippel, H; Bensen, WG; Roux, C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med*. 2001 Feb 1;344(5):333-40.

86. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento - Bonviva 150 mg comprimidos. 2011.

87. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento - Bonviva 3 mg solução injectável. 2009.

88. Chesnut, IC; Skag, A; Christiansen, C; Recker, R; Stakkestad, JA; Hoiseth, A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004 Aug;19(8):1241-9.

89. EMA. Summary of Product Characteristics - Aclasta. 2011 [23 February 2012]; Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000595/human\\_med\\_000622.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000595/human_med_000622.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).

90. Black, DM; Delmas, PD; Eastell, R; Reid, IR; Boonen, S; Cauley, JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007 May 3;356(18):1809-22.

91. Lyles, KW; Colon-Emeric, CS; Magaziner, JS; Adachi, JD; Pieper, CF; Mautalen, C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007 Nov 1;357(18):1799-809.

92. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento - Optruma 60 mg comprimidos. 2010.

93. Ettinger, B; Black, DM; Mitlak, BH; Knickerbocker, RK; Nickelsen, T; Genant, HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *Jama*. 1999 Aug 18;282(7):637-45.

94. Barrett-Connor, E; Mosca, L; Collins, P; Geiger, MJ; Grady, D; Kornitzer, M, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2006 Jul 13;355(2):125-37.

95. EMA. Summary of Product Characteristics - Conbriza 20mg. 2011.

96. Silverman, SL; Christiansen, C; Genant, HK; Vukicevic, S; Zanchetta, JR; de Villiers, TJ, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res*. 2008 Dec;23(12):1923-34.

97. Infarmed. Resumo das Característica do Medicamento - Miacalcic 200 UI solução para pulverização nasal. 2010.

98. Chesnut, CH, 3rd; Silverman, S; Andriano, K; Genant, H; Gimona, A; Harris, S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established

osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. Am J Med. 2000 Sep;109(4):267-76.

99. Blau, LA; Hoehns, JD. Analgesic efficacy of calcitonin for vertebral fracture pain. Ann Pharmacother. 2003 Apr;37(4):564-70.

100. Maksymowych, WP. Managing acute osteoporotic vertebral fractures with calcitonin. Can Fam Physician. 1998 Oct;44:2160-6.

101. AEMPS. Fiha Técnica - CARBICALCIN 40 UI Solución para pulverización nasal. 2011.

102. AEMPS. Ficha Técnica - CARBICALCIN 40 UI Solución inyectable. 2011.

103. Infarmed. Circular Informativa N.º165/CD/8.1.7 Calcitonina - restrições da utilização. 2012 [04-08-12]; Available from: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS\\_ALERTAS/DETALHE\\_ALERTA?ite\\_mid=6499305](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS_ALERTAS/DETALHE_ALERTA?ite_mid=6499305).

104. Gallacher, SJ; Dixon, T. Impact of Treatments for Postmenopausal Osteoporosis (Bisphosphonates, Parathyroid Hormone, Strontium Ranelate, and Denosumab) on Bone Quality: A Systematic Review. Calcif Tissue Int. Sep 26.

105. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento - Protelos 2 g granulado para suspensão oral. 2010.

106. Meunier, PJ; Roux, C; Seeman, E; Ortolani, S; Badurski, JE; Spector, TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2004 Jan 29;350(5):459-68.

107. Reginster, JY; Seeman, E; De Vernejoul, MC; Adami, S; Compston, J; Phenekos, C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. J Clin Endocrinol Metab. 2005 May;90(5):2816-22.

108. Infarmed. Circular Informativa N.º 066/CD - Protelos/Osseor - Contraindicação em doentes com tromboembolismo venoso (TEV). 2012 [22-03-12]; Available from: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS\\_ALERTAS/DETALHE\\_ALERTA?ite\\_mid=6334531](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS_ALERTAS/DETALHE_ALERTA?ite_mid=6334531).

109. EMA. Summary of Product Characteristics - Forsteo 20 mcg. 2011.

110. Neer, RM; Arnaud, CD; Zanchetta, JR; Prince, R; Gaich, GA; Reginster, JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2001 May 10;344(19):1434-41.

111. EMA. Summary of Product Characteristics - Preotact 100 mcg. 2011.

112. Greenspan, SL; Bone, HG; Ettinger, MP; Hanley, DA; Lindsay, R; Zanchetta, JR, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007 Mar 6;146(5):326-39.

113. EMA. Summary of Product Characteristics - Prolia 60 mg 2011.

114. Cummings, SR; San Martin, J; McClung, MR; Siris, ES; Eastell, R; Reid, IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2009 Aug 20;361(8):756-65.

115. Marcus, R; Wong, M; Heath, H, 3rd; Stock, JL. Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis: comparison of study designs and outcomes in large clinical trials with fracture as an endpoint. Endocr Rev. 2002 Feb;23(1):16-37.

116. Dursun, N; Dursun, E; Yalcin, S. Comparison of alendronate, calcitonin and calcium treatments in postmenopausal osteoporosis. Int J Clin Pract. 2001 Oct;55(8):505-9.

117. Downs, RW, Jr.; Bell, NH; Ettinger, MP; Walsh, BW; Favus, MJ; Mako, B, et al. Comparison of alendronate and intranasal calcitonin for treatment of osteoporosis in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 2000 May;85(5):1783-8.

118. Sambrook, PN; Geusens, P; Ribot, C; Solimano, JA; Ferrer-Barriendos, J; Gaines, K, et al. Alendronate produces greater effects than raloxifene on bone density and bone turnover in

postmenopausal women with low bone density: results of EFFECT (Efficacy of FOSAMAX versus EVISTA Comparison Trial) International. *J Intern Med*. 2004 Apr;255(4):503-11.

119. Iwamoto, J; Sato, Y; Uzawa, M; Takeda, T; Matsumoto, H. Comparison of effects of alendronate and raloxifene on lumbar bone mineral density, bone turnover, and lipid metabolism in elderly women with osteoporosis. *Yonsei Med J*. 2008 Feb 29;49(1):119-28.

120. Bonnick, S; Saag, KG; Kiel, DP; McClung, M; Hochberg, M; Burnett, SM, et al. Comparison of weekly treatment of postmenopausal osteoporosis with alendronate versus risedronate over two years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jul;91(7):2631-7.

121. Alves, A; Furtado, C. Prevenção e Tratamento da Osteoporose: Evolução da Utilização e Despesa em Medicamentos em Portugal Continental entre 2003 e 2007. *Observatório do Medicamento e Produtos de Saúde (Infarmed)*. 2007 Set.

122. Diez-Perez, A; Hooven, FH; Adachi, JD; Adami, S; Anderson, FA; Boonen, S, et al. Regional differences in treatment for osteoporosis. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Bone*. 2011 May 14.

123. Foundation, NO. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis 2008.

124. Pruchnicki, MC; Rodis, JL; Beatty, SJ; Clark, C; McAuley, JW; Mehta, BH, et al. Practice-based research network as a research training model for community/ambulatory pharmacy residents. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2008 Mar-Apr;48(2):191-202.

125. Schommer, J; Brown, L; Doucette, W; Goode, J; Oliveira, D. Innovations in Pharmacy through Practice-Based Research. *Innovations in pharmacy*. 2010;1(1).

126. Aguas, Y. La PBRN AIPaFaC 2006-2010: Informe interno. Badajoz: Colegio Oficial de Farmacéuticos de Badajoz; 2011.

127. Aguas, Y; Fernández-Llimós, F. Curso de iniciación al seguimiento farmacoterapéutico. 2nd ed. Badajoz: Colegio Oficial de Farmacéuticos de Badajoz; 2009.

128. INE. Cifras oficiales de población resultantes de la revisión del Padrón municipal a 1 de enero de 2011 2011; Available from: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t20/e260/a2011/l0/&file=pro001.px&type=pcaxis&L=0>

129. Buller, HR; Sohne, M; S., M. Treatment of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3:1554-60.

130. Reis, A. Prevenção e tratamento do tromboembolismo venoso: o lugar dos novos anticoagulantes orais. *Rev Port Cardiol*. 2012; 31(Supl.1):45-50.

131. Bryman, A; Cramer, D. Análise de dados em ciências sociais: Introdução às técnicas utilizando o SPSS. Second ed. Oeiras: Celta Editora; 1993.

132. Afonso, A; Nunes, C. Estatística e Probabilidades - Aplicações e soluções em SPSS Lisboa: Escolar Editora; 2011.

133. Lau, HS; de Boer, A; Beuning, KS; Porsius, A. Validation of pharmacy records in drug exposure assessment. *J Clin Epidemiol*. 1997 May;50(5):619-25.

134. Monster, TB; Janssen, WM; de Jong, PE; de Jong-van den Berg, LT. Pharmacy data in epidemiological studies: an easy to obtain and reliable tool. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2002 Jul-Aug;11(5):379-84.

135. INE. Revisión del Padrón municipal 2011. Datos por municipios. 2011 [cited 2012 24-09]; Available from: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t20/e245/p05/a2011/l0/&file=00006002.px&type=pcaxis&L=0>

136. Gardete-Correia, L; Boavida, JM; Raposo, JF; Mesquita, AC; Fona, C; Carvalho, R, et al. First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study. *Diabet Med*. 2010 Aug;27(8):879-81.

137. WHO. Mental Health and Substance Abuse - Facts and Figures [cited 2012 01-Aug]; Available from: [http://www.searo.who.int/en/Section1174/Section1199/Section1567/Section1826\\_8101.htm](http://www.searo.who.int/en/Section1174/Section1199/Section1567/Section1826_8101.htm).

138. Kothawala, P; Badamgarav, E; Ryu, S; Miller, RM; Halbert, RJ. Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. *Mayo Clin Proc.* 2007 Dec;82(12):1493-501.
139. Guanabens, N; Garrido, J; Gobbo, M; Piga, AM; del Pino, J; Torrijos, A, et al. Prevalence of Paget's disease of bone in Spain. *Bone.* 2008 Dec;43(6):1006-9.
140. Lucas, R; Rocha, O; Bastos, J; Costa, L; Barros, H; Lunet, N. Pharmacological management of osteoporosis and concomitant calcium supplementation in a Portuguese urban population: the EpiPorto study (2005-2007). *Clin Exp Rheumatol.* 2009 Jan-Feb;27(1):47-53.
141. Rocha, O; Lunet, N; Costa, L; Barros, H. [Osteoporosis treatment in Portugal: trends and geographical variation]. *Acta Med Port.* 2006 Sep-Oct;19(5):373-80.
142. Diaz Curiel, M; Garcia, JJ; Carrasco, JL; Honorato, J; Perez Cano, R; Rapado, A, et al. [Prevalence of osteoporosis assessed by densitometry in the Spanish female population]. *Med Clin (Barc).* 2001 Jan 27;116(3):86-8.
143. Sosa Henriquez, M; Saavedra Santana, P; Alegre Lopez, J; Gomez Alonso, C; Gonzalez Macias, J; Guanabens Gay, N, et al. [Calcaneous ultrasonography as measurement of osteoporosis prevalence in the general population in relation to the diagnostic criterion utilized. Data of the study GIUMO]. *Rev Clin Esp.* 2003 Jul;203(7):329-33.
144. Bayly, JR; Hollands, RD; Riordan-Jones, SE; Yemm, SJ; Brough-Williams, I; Thatcher, M, et al. Prescribed vitamin D and calcium preparations in patients treated with bone remodelling agents in primary care: a report of a pilot study. *Curr Med Res Opin.* 2006 Jan;22(1):131-7.
145. Elias, MN; Burden, AM; Cadarette, SM. The impact of pharmacist interventions on osteoporosis management: a systematic review. *Osteoporos Int.* 2011 Jul 1.